Série E
N° d'ordre 72

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. FOURNEL

1re THÈSE : **Contribution à la connaissance de la physiologie de l'ammoniac.**

2e THÈSE : **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 1 JUIL 1943, devant la Commission d'Examen :

MM. E. F. TERROINE, *Président.*
A. KIRRMANN, R. BONNET, *Membres.*

LONS-LE-SAUNIER
M. DECLUME, Imprimeur-Editeur.

1943

Série E
N° d'ordre 72

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

J. FOURNEL

1re THÈSE : **Contribution à la connaissance de la physiologie de l'ammoniac**

2e THÈSE **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 1 JUIL 1943, devant la Commission d'Examen :

MM. E. F. TERROINE, *Président.*
A. KIRRMANN, *Membres.*
R. BONNET, *Membres.*

LONS-LE-SAUNIER
M. DECLUME, Imprimeur-Editeur.

1943

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Doyen :

A. DANJON, Professeur d'Astronomie.

Doyen honoraire :

E. BATAILLON.

Professeurs honoraires :

E. CHATTON, E. ESCLANGON, M. FRÉCHET, H. GAULT, M. GIGNOUX, L. HACKSPILL, G. HOUARD, E. de MARGERIE. G. RIBAUD, R. THIRY, E. TOPSENT, G. VALIRON, H. VILLAT,

Professeurs :

H. OLLIVIER.....	Physique générale.
E. TERROINE.....	Physiologie générale.
J. DE LAPPARENT....	Minéralogie et Pétrographie.
G. DUBOIS.....	Géologie et Paléontologie.
P. DE BEAUCHAMP...	Zoologie et Anatomie comparée.
L. BOUNOURE.....	Biologie générale.
R. ROMANN.....	Chimie minérale et Chimie physique.
G. FOEX.....	Physique expérimentale.
A. KIRRMANN.....	Chimie organique.
H. WEISS.....	Physico-Chimie des hydrocarbures.
L. NÉEL.....	Physique générale.
G. HUGEL.....	Chimie du pétrole.
R. HOCART.....	Minéralogie.
A. ROUSSEL.....	Calcul différentiel et intégral et théorie des fonctions.
R. BONNET.....	Physique et Chimie biologiques.
A. CHRÉTIEN.....	Chimie minérale.
J. MARESQUELLE..	Botanique.
H. FORESTIER.....	Chimie.
N.....	Botanique.
N.....	Mécanique rationnelle.
N.....	Chimie générale.
N.....	Analyse supérieure.
N.....	Physique du Globe.
N.....	Mathématiques générales.

Maîtres de Conférences :

J. ROTHÉ.....	Physique du Globe.
Ch. SADRON.....	Physique générale.
Ph. L'HERITIER.....	Zoologie.
J. YVON.....	Physique mathématique.
L. CAGNIARD.....	Physique du globe.
A. HÉE.....	Botanique.
E. WOLFF.....	Biologie générale.
Ch. EHRESMANN....	Mathématiques.
Cl. CHABAUTY.....	Mathématiques générales.
A. LICHNEROWICZ.	Mécanique rationnelle.
N.....	Chimie appliquée.

Secrétaire :

E. MARANDON.

A MON MAÎTRE VÉNÉRÉ

LE PROFESSEUR E. F. TERROINE

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE
A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE STRASBOURG

Hommage de profonde admiration et de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BONNET

PROFESSEUR DE PHYSIQUE ET DE CHIMIE BIOLOGIQUES

En témoignage de ma profonde gratitude.

A MES CHERS PARENTS

Mon affection pour eux est immense.
Je leur dédie ce travail.

INTRODUCTION.

Pendant longtemps, en physiologie animale, la considération de l'ammoniac ne dépassa guère celle d'un déchet, substance excrémentitielle intermédiaire ou terminale. La mise en évidence de son emploi à satisfaire le besoin azoté indifférencié, partiellement au moins, totalement peut-être ; celle de sa participation à la synthèse des acides aminés aux dépens des acides cétoniques ou hydroxylés correspondants ; la découverte des faits relatifs à sa dissimulation, à son transport et à son transfert ; la signification de sa présence en quantités infimes dans le sang ; son rôle dans les mutations des composés puriques ; la recherche de son origine, du lieu de sa formation, du mécanisme de son intervention dans la régulation de la neutralité des milieux intérieurs ; autant de faits, pour ne relever que les plus importants, montrant la place considérable maintenant occupée par l'ammoniac dans le domaine de la biologie animale.

Mais si les problèmes posés par la physiologie de ce corps sont devenus fort nombreux, les solutions atteintes sont loin de l'être autant. Si, dans bien des cas, l'étude, poussée fort avant, a procuré d'importantes acquisitions, de très nombreux points n'en restent pas moins obscurs. Ceux relatifs aux conditions de sa présence et de son abondance chez les diverses espèces animales ; de son origine, proche ou lointaine, dans l'intoxication acide ; de son transport dans l'organisme ; de sa formation au cours de la dislocation des molécules protéiques, appelaient de nouvelles investigations. Apporter quelque lumière sur ces divers processus fut notre préoccupation lorsque, il y a quelques années, nous commençâmes l'entreprise du présent travail.

Les résultats réunis ici sont bien loin de répondre à notre désir initial. Certes, nous ne songeons point à cacher la part de notre faiblesse dans notre impuissance à résoudre tous les problèmes posés. Il nous faut pourtant dire que ce travail commencé avec les heureuses dispositions d'un laboratoire remarquablement équipé, d'un ravitaillement en appareils, en produits et en animaux que des ressources largement suffisantes ne limitait point,

a dû se poursuivre, depuis 1940, dans des conditions particulièrement dures. A plusieurs reprises, l'examen de certaines questions dut être abandonné devant l'absence des moyens de travail nécessaires.

Nous espérons donc qu'on ne nous tiendra pas rigueur si quelque disparate se rencontre ici, si les diverses parties de l'ensemble ne s'enchaînent pas en cette suite logique et cohérente qu'il est naturel d'exiger.

Les mêmes raisons limitent notre bibliographie. Elle ne se poursuit pas au-dela de 1940 n'ayant eu en mains, depuis, aucun des grands périodiques étrangers consacré à la Physiologie et à la Biochimie. La nécessité d'être bref nous a contraint, d'ailleurs, à ne citer strictement que les travaux dont le rappel est indispensable pour la position de chacune des questions étudiées.

Avant d'entrer dans l'exposé des résultats auxquels nous sommes parvenu, qu'il nous soit permis d'adresser l'hommage de notre reconnaissance à tous ceux, Maîtres et Amis, qui nous ont prodigué leur enseignement, encouragé par leurs conseils, soutenu par leur affection, guidé par leur exemple.

Nous sommes fiers d'avoir accompli nos travaux à la Faculté des Sciences de Strasbourg et le fait de pouvoir, dans l'avenir, en porter le titre d'ancien élève, sera pour nous un motif de légitime orgueil. Ce n'est pas sans tristesse que nous songeons à la magnifique Université Alsacienne, au renom incomparable, à laquelle nous sommes plus que jamais profondément attaché, où se décida l'orientation de notre carrière et où nous fîmes nos premiers pas dans ces sciences passionnantes que sont la Physiologie et la Biochimie.

Suspendues durant les hostilités, nos recherches ont été commencées dans l'admirable Institut de Physiologie Générale de la Faculté des Sciences de Strasbourg et achevées à Lyon, sous la haute direction de son créateur : le Professeur E. F. Terroine.

Que ce grand Savant reçoive ici le trop modeste témoignage de respectueuse admiration et de profonde gratitude d'un élève qui, il y a sept ans, eut l'honneur d'être admis dans son laboratoire et pour qui ces années passées sous l'autorité bienveillante et féconde d'un tel Maître seront un souvenir ineffaçable.

Nous n'oublierons jamais la paternelle sollicitude que notre éminent Maître a bien voulu nous témoigner et l'encouragement qu'il nous a prodigué dans de nombreuses circonstances. Les leçons magistrales de ce grand Maître de la Physiologie qui a tant contribué à notre formation scientifique, nous laisseront

une empreinte que nous aurons à cœur de ne pas laisser effacer.

Notre reconnaissance profonde va à Monsieur le Professeur R. BONNET, qui nous fait l'insigne honneur de nous accorder son amitié. Nous nous sommes en tout temps efforcé de suivre les conseils qu'il nous a prodigués et nous affirmons que ses avis précieux seront toujours écoutés avec attention. Nous lui devons beaucoup, car il a fait naître en nous l'amour du laboratoire par ses conseils éclairés, par son habileté et la rigueur avec laquelle il conduit ses travaux. Il a toujours été un modèle de simplicité, de dévouement inlassable et de patience bienveillante. L'amitié et l'attention constante qu'il nous a accordées nous ont été un bien précieux ; qu'il veuille bien trouver ici la marque modeste d'une respectueuse affection.

Que Monsieur le Professeur KIRRMANN veuille bien agréer l'expression de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail.

Nos remerciements vont également à Madame KRAFT, assistante, qui nous a fait profiter de sa grande expérience pour nous initier aux techniques délicates employées dans le présent travail.

Que Mesdemoiselles P. LELU et Th. TERROINE, assistantes, trouvent ici l'expression de ma reconnaissance pour les nombreuses marques de sympathie qu'elles nous ont témoignées et les multiples services qu'elles nous ont rendus. Nous sommes très touché de l'affabilité et de la camaraderie désintéressée dont elles ont fait preuve à notre égard.

Nous tenons à rendre hommage d'une manière particulière au dévouement que nous a apporté Mademoiselle C. GAUTIER, dont le sourire et la gaîté nous ont fait oublier bien des soucis. Elle s'est montrée le type parfait de la camarade serviable et de l'amie désintéressée. Nous la prions de trouver ici nos plus vifs remerciements pour son aide précieuse et nos vœux pour un avenir que nous souhaitons brillant.

Que Monsieur P. RICOL reçoive ici l'expression de notre gratitude pour les conseils éclairés et l'aide qu'il a bien voulu nous apporter dans certaines déterminations délicates.

Nous remercions enfin Mesdames R. BONNET, CHÉDRU, Mesdemoiselles A. DE LA BERNARDIE, P. BABAD, R. GLAESER, Messieurs O. HOFFER, A. MATHIEU, J. HEITZ de la camaraderie qu'ils ont bien voulu nous témoigner, dont nous emportons le meilleur souvenir.

PREMIÈRE PARTIE.

L'origine de l'ammoniac libéré dans les protéolyses enzymatiques.

§ 1. *OBJET DU TRAVAIL.*

Toute protéolyse comporte une libération d'ammoniac quel qu'en soit l'agent : acide agissant à température élevée ou enzyme. Mais l'origine de cet ammoniac, les causes et les conditions de son apparition restent insuffisamment connues malgré d'assez nombreuses investigations. Il est parfaitement inutile de refaire ici une bibliographie de cette question qu'on trouvera complète aux pages 132, 232 et 296 de l'ouvrage de TERROINE [4] consacré à la digestion et l'absorption des protéines ainsi qu'aux propriétés des enzymes protéolytiques. Rappelons simplement les points de départ de notre travail.

Lors de leur étude sur l'action protéolytique de divers enzymes, TERROINE et LAURESCO [5] constatent qu'il n'y a aucun parallélisme entre l'accroissement des groupements aminés libres et celui de l'ammoniac ; cela aussi bien avec le suc pancréatique qu'avec la pancréatine ou un liquide de culture du *B. mesenteriens vulgatus ;* cela quelle que soit la protéine attaquée : caséine, gélatine, gliadine, peptone de Witte. Les processus se déroulent de la même manière dans tous les cas : l'ammoniac n'apparaît que tardivement, alors que la libération des groupements aminés est déjà très avancée ; en revanche, lorsque toute rupture des liens peptidiques est arrêtée, l'ammoniac continue à se dégager longtemps encore.

Pour expliquer ce phénomène, TERROINE et LAURESCO envisagent deux possibilités : ou l'existence, dans les préparations enzymatiques, d'une désamidase à côté de la protéinase ; ou la

libération, plus ou moins tardive, par la seule protéinase, d'amides ou de peptides amidés se décomposant spontanément. S'ils accordent beaucoup plus de vraisemblance à la seconde hypothèse, la nature de leurs investigations ne leur permet pas, toutefois, d'en affirmer l'exactitude. Il nous a paru que de nouvelles recherches permettraient de faire un choix. Et c'est pourquoi nous les avons entreprises en les faisant porter sur la protéolyse pancréatique. Il convient toutefois de rappeler que, trois ans après Terroine et Lauresco, Damodaran et Narayanan [1] renforçaient la manière de voir des premiers auteurs et déclaraient que la libération d'ammoniac, dans la digestion pepsique ou trypsique de la caséine et de l'édestine était la conséquence, non d'un processus enzymatique, mais d'une hydrolyse causée par le caractère acide ou alcalin du milieu en digestion.

Et tout d'abord existe-t-il une désamidase ? Question qu'avaient posée Hunter et Smith [2] sans la résoudre, inspirés uniquement qu'ils étaient par l'absence de simultanéité entre la rupture des liens peptidiques et l'apparition d'ammoniac . S'il y a désamidase, il est pourtant facile de le savoir puisqu'il suffit de faire agir directement sur des amides les préparations enzymatiques utilisées, préparations dont on sait qu'elles fournissent de l'ammoniac par action sur les protéines. Et c'est ce que nous avons tout d'abord fait en utilisant, tantôt le suc pancréatique kinasé, tantôt la pancréatine du Codex.

D'autre part, si, comme l'imaginent Terroine et Lauresco, il y a, dans un premier temps, libération d'amides — soit d'aminoacides, soit de peptides — par rupture des liens peptidiques et, dans un second temps, décomposition spontanée du groupement amidique, l'ammoniac ne doit avoir nullement besoin de la présence d'enzymes pour apparaître et se développer. Dans ces conditions, lorsque, pour un mélange déterminé de protéine et d'enzyme protéolytique, la rupture des liens peptidiques est déjà très avancée, on doit pouvoir, soit en tuant l'enzyme, soit en créant des conditions l'empêchant de poursuivre son action, continuer à enregistrer l'accroissement de l'ammoniac. Et c'est ce que nous avons recherché.

Enfin, si l'ammoniac libéré tire son origine de la décomposition d'un groupement amidique, la preuve en est facile à administrer : des produits de digestion pancréatique, après destruction des enzymes trypsiques, devraient présenter un accroissement d'ammoniac beaucoup plus rapide que pendant leur seul abandon si on y ajoute une préparation de désamidase. Et c'est par une investigation permettant de savoir s'il en est ainsi que nous avons clos notre étude.

Au total :

Rechercher :

— S'il y a présence de désamidase, soit dans le suc pancréatique, soit dans la pancréatine du Codex ;

— Si la libération d'ammoniac qui accompagne et surtout suit la rupture des liens peptidiques dans une protéolyse nécessite, ou non, la présence d'enzymes ;

— Si l'addition de désamidase au mélange résultant de la protéolyse accélère, ou non, la vitesse de dégagement de l'ammoniac ;

Ceci afin de savoir si l'ammoniac formé dans les protéolyses tire son origine de la décomposition spontanée de groupements amidiques tout d'abord démasqués par l'action des enzymes protéolytiques ;

Tel est l'objet de la première partie de notre travail.

§ 2. *TECHNIQUE.*

1° Marche des essais et produits utilisés. — *a.* RECHERCHE D'UNE DÉSAMIDASE DANS LES PRÉPARATIONS D'ENZYMES PROTÉOLYTIQUES. — Dans le premier groupe de travaux entrepris afin de rechercher la présence, auprès des enzymes trypsiques, d'une désamidase, nous n'avons pû faire appel qu'à un seul corps, l'asparagine, n'ayant pu nous procurer une amide à nos yeux plus intéressante encore, la glutamine. Le produit fourni par les Etablissements Hoffmann-Laroche est dissous dans une solution tampon dont le pH est voisin de 8 (mélange de solutions de PO_4H_2K $\frac{M}{15}$ et de PO_4HNa_2 $\frac{M}{15}$ dans le rapport 9/1). La solution est additionnée de l'enzyme et, le mélange une fois fait, répartie en ampoules stériles ; on y ajoute un peu de toluène et de chloroforme de façon à écarter toute intervention bactérienne, enfin les ampoules sont fermées à la lampe. Au départ le contenu d'une ampoule est analysé (témoin) alors que les autres sont placées à l'étuve à 38°. A des temps variables on prélève le contenu d'une ampoule que l'on soumet à l'examen. En même temps, afin de voir quelle est la part apportée par l'enzyme utilisé à la formation de NH_3, un témoin est préparé dans les mêmes conditions, ne contenant pas d'asparagine, mais une quantité de diastase rigoureusement égale à celle qui se trouve contenue dans les ampoules en présence de l'amide. Les valeurs sont ramenées, quelle que soit la quantité prélevée par la détermination, à 100 cm³ de solution. Afin de se rendre compte de l'intensité de l'action, il a été fait, sur un des mélanges, une hydrolyse acide par chauffage de 25 cm³ dudit mélange avec 1 cm³ SO_4H_2 66° B à 130° pendant une heure. On permet ainsi le dégagement de la totalité de l'ammoniac libérable.

b. LIBÉRATION D'AMMONIAC APRÈS PROTÉOLYSE EN L'ABSENCE DE TOUT AGENT ENZYMATIQUE. — La protéine (caséine dégraissée Hoffmann-

Laroche) est dissoute à raison de 10 g. p. 1000 dans une solution de CO_3Na_2 à 3 p. 1000. Après addition de l'enzyme le mélange est réparti dans des flacons à fermeture canette avec les mêmes précautions signalées plus haut. Les dosages sont effectués, dans les conditions précitées, au départ et à des temps variables après mise à l'étuve à 38°. Puis l'hydrolyse diastasique, jugée suffisamment avancée, est alors arrêtée par destruction de la diastase, par chauffage à l'autoclave ou par abaissement du pH de la solution (on ajoute au mélange SO_4H_2 jusqu'à virage au bleu du rouge Congo). Le tout est reporté à l'étuve et les déterminations faites après des temps variables.

c. Libération rapide d'ammoniac par action d'une désamidase sur des produits de protéolyse. — Une digestion de caséine est effectuée comme il est indiqué ci-dessus. Lorsque l'hydrolyse est activée, le mélange des produits de digestion est réparti dans des tubes à essai et additionné de l'enzyme étudiée (désamidase). Le tout est placé dans un bain-marie à 39° et le contenu des tubes analysé après un certain temps d'action.

2° **Nature des enzymes.** — Nous avons étudié l'action du suc pancréatique activé par addition de $CaCl_2$, suivie de l'abandon à l'étuve pendant un temps suffisamment long pour que se développe au maximum la puissance de l'enzyme. Le suc est obtenu par fistule temporaire du canal de Wirsung chez le Chien ; sa sécrétion est provoquée par des injections intraveineuses répétées de sécrétine ; il est recueilli aseptiquement et conservé dans des ampoules scellées.

La pancréatine utilisée est celle du Codex et provient des Etablissements Rhône-Poulenc ; elle est dissoute avant emploi à raison de 5 p. 100 dans une solution de CO_3Na_2 à 3 p. 1000.

Enfin, la désamidase employée au cours de la 3e catégorie de recherches n'ayant pu être isolée, nous avons fait appel à l'action hydrolysante d'une purée de foie de Rat ou de Cobaye, provenant du broyage de ces organes avec du sable fin, ajoutée au liquide étudié à raison de 2 g. par 20 cm^3 de mélange.

Les déterminations, dans ce cas, sont faites sur des liquides de trois sortes :

1) ne contenant que du tissu désamidant et de l'eau distillée ;

2) renfermant la bouillie hépatique et des produits de digestion trypsique ;

3) ne contenant pas d'enzyme mais des produits d'hydrolyse diastasique.

3° **Méthodes de dosage.** — *NH_3* : Méthode de Fontès-Yovanovitch.
N aminé : Méthode de Van Slyke.

§ 3. *RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.*

Les résultats expérimentaux sont consignés dans les tableaux I, II et III.

TABLEAU I. — *Action du suc pancréatique et de la pancréatine sur l'asparagine.*

Numéros des essais	Composition des mélanges en digestion				N de NH_3 (en mg.) après une durée d'action de :										Quantité totale de NH_3 libérable par hydrolyse acide (mg.)
	Asparagine (g.)	Solution tampon (cm³)	Suc pancréatique (cm³)	Solution de pancréatine (cm³)	0	14 h.	20 h.	40-45 h.	70-72 h.	93 h.	120 h.	144 h.	168 h.	192 h.	240 h.	
I	0,75	150	0	0	0	—	0,6	0,9	—	1,5	—	—	—	—	—	60
II	0,65	100	5	—	1,47	—	1,68	—	—	—	2,10	—	—	—	—	58,4
	0	100	5	—	—	—	—	—	—	—	2,2	—	—	—	—	—
III	0,5	100	5	—	0,4	—	—	—	1,02	—	—	1,80	—	—	—	40
	0	100	5	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	—	—	—	—
IV	0,75	150	5	—	0,87	—	—	—	1,48	—	—	2,2	—	—	—	60
V	0	200	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—	0,95	—	—	—
	0,65	200	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	0,96	—	—	58,4
	0,65	200	—	20	0	0	—	0,02	—	—	0,84	—	—	—	—	58,4
VI	0,5	100	—	10	0,3	1,0	—	1,0	1,1	—	—	1,4	—	2,0	—	40
VII	1	150	—	15	0,6	0,9	—	0,9	—	—	1,8	—	2,1	—	—	80
	0	150	—	15	—	—	—	0,9	—	—	1,2	1,8	—	—	—	—
	1	150	—	15 (bouillie)	—	—	—	—	—	—	—	0,9	—	—	—	—
VIII	1	150	—	—	0,4	—	—	—	0,9	—	—	1,65	—	1,88	2,3	80

TABLEAU II. — *Libération d'ammoniac après arrêt de l'action protéolytique.*

Dates	Témoin		1		2		3		4		5		I		II		III	
	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2	N de NH_3	N de NH_2
22 octobre..	5,45	126,9	5,40	127									5,4	127,0	5,40	128	5,5	122
24 — ..	6,6	131,5	6,65	131									6,6	131,5	6,45	133	6,6	127
27 — ..	8,0	132,6	7,90	133									8,0	133,0	**8,1**	**133,5**	8,5	127
28 — ..	9,3	132,6	**9,32**	**133**									**9,32**	**133,0**	8,4	133,7	**9,1**	**129**
31 — ..	9,33	133	—	—									—	—	16,3	134,0	—	—
2 novembre	—	—	15,07	133,5									19,1	134	17,0	135	—	—
14 —	11,87	133	15,3	133,5									19,1	135	17,5	135	17,3	131
16 —	12,0	133	15,3	133,7									19,1	135	17,5	135,7	17,3	131
16 novembre	0,31	31,35	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—
18 —	4,65	80,6	**4,6**	**80,6**	**4,6**	**80,6**	**4,6**	**80,6**	**4,6**	**80,6**			**4,6**	**80,6**	**4,6**	**80,6**	**4,6**	**80,6**
20 —	9,0	83,4	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—	11,3	81,6	14,0	86,0
23 —	11,25	86,0	—	—	12,6	79,0	12,0	78,0	12,3	80,0			16,9	86,5	—	—	—	—
26 —	—	—	—	—	13,0	80,0	12,0	80,0	—	—			—	—	—	—	16,3	86,5
29 —	16,6	87,0	—	—	14,0	80,0	—	—	—	—			—	—	18,0	85,0	18,3	87,0
1er décembre	—	—	14,0	83,0	—	—	12,3	82,0	13,1	85,0			17,0	87,2	—	—	—	—
18 novembre	0,35	36,8	0,35	36,8	0,35	36,8	0,35	36,8	0,35	36,8	0,35	36,8	0,35	36,8	0,35	36,8	0,35	36,8
23 —	3,0	84,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26 —	4,7	84,3	4,7	84,3	4,7	84,3	4,7	84,3	4,7	84,3	4,7	84,3	4,7	84,3	4,7	84,3	4,7	84,3
28 —	5,4	85,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1er décembre	5,7	85,0	**5,7**	**85,0**	**5,7**	**85,0**	**5,7**	**85,0**	**5,7**	**85,0**	**5,7**	**85,0**	**5,7**	**85,0**	**5,7**	**85,0**	**5,7**	**85,0**
2 —	—	—	11,15	85,0	—	—	—	—	—	—	7,0	84,9	10,75	85,0	—	—	—	—
3 —	6,4	85,0	—	—	10,75	85,0	11,66	85,1	—	—	—	—	—	—	13,4	88,0	13,26	88,1
5 —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13,56	91,3	—	—	—	—
6 janvier ...	13,8	90,8	14,0	87,0	13,0	88,0	13,2	86,5	11,8	86,5	10,0	86,0	16,0	92,0	15,1	91,0	16,5	91,0

[Dans les expériences numérotées 1, 2, 3, 4 et 5, l'arrêt de la protéolyse a été effectué par chauffage à l'autoclave pendant 10 minutes à 110° ou 130° ; dans les expériences I, II, III, on a tenté l'arrêt par modification du pH. — L'arrêt se produit au moment indiqué par les nombres en caractères gras].

L'azote ammoniacal et l'azote aminé sont exprimés en mg. Le tableau I montre la nécessité du témoin comportant l'asparagine seule ; en effet, à la réaction adoptée pour le tampon, réaction qui est celle indiquée pour se placer dans les conditions optima d'action de l'enzyme, il y a une légère décomposition spontanée de l'amide.

Dans le tableau II, on notera que le procédé d'arrêt de la protéolyse par transformation de la réaction alcaline en réaction acide n'a pas eu d'heureux résultats car la protéolyse n'est que ralentie, mais non supprimée. Les faits apportés alors sont donc moins significatifs que ceux résultant des expériences 1, 2, 3, 4 et 5 car la protéolyse est complètement arrêtée par chauffage.

TABLEAU III. — *Action de la désamidase hépatique sur les produits de digestion trypsique de la caséine.* [Tous les mélanges en digestion sont constitués par une solution résultant de l'action prolongée (11 à 14 jours) de pancréatine sur une solution à 1 p. 100 de caséine dans CO_3Na_2 à 3 p. 1000, le tout additionné d'une purée de foie à raison de 2 g. par 20 cm^3. Les valeurs représentent les mg. de N de NH_3 libéré].

Durée d'action de la désamidase (heures)	Exp. I		Exp. II		Exp. III	
	Mélange complet	Désamidase seule	Mélange complet	Désamidase seule	Mélange complet	Désamidase seule
6	1,70	—	—	—	—	—
20	4,55	0,6	—	—	—	—
24	7,20	0,8	—	—	—	—
44	7,20	0,8	—	—	—	—
48	—	—	7,9	1,0	7,35	1,6
52	7,20	0,8	—	—	—	—

On ne s'étonnera pas de trouver, dès la première mesure, des valeurs élevées de N aminé ; cette première mesure n'est faite, en effet, qu'après une protéolyse déjà avancée et ayant duré plusieurs jours.

Enfin, les valeurs présentées dans le tableau III exigent, pour prendre toute leurs signification, que soit prouvée l'activité désamidasique de la préparation hépatique employée ; celle-ci est incontestable puisque, par action sur une quantité d'asparagine susceptible de libérer en totalité 40 mg. d'ammoniac, elle en dégage 14,4 en 40 heures.

§ 4. *DISCUSSION DES RÉSULTATS.*

L'examen des faits consignés dans le tableau I ne permet pas d'invoquer la présence d'une asparaginase dans les préparations de protéinase utilisés. Dans tous les cas, la quantité d'ammoniac libérée, après des temps très longs, est très faible ; après 144 heures, elle représente au plus le trentième des quantités libérables ; elle est exactement la même que celle fournie par la décomposition spontanée de l'amide, sans aucune intervention diastasique. Il est évidemment regrettable que, par impossibilité d'obtenir le substrat nécessaire, nous n'ayons pu procéder au même examen pour la glutaminase. La présence de désamidases dans le suc pancréatique, tout comme dans la pancréatine, n'en reste pas moins extrêmement peu vraisemblable. Ce n'est donc pas l'action de tels enzymes, présents à côté des protéinases, qu'il faut invoquer pour expliquer l'apparition de l'ammoniac au cours des protéolyses enzymatiques.

Les résultats réunis dans le tableau II apportent la justification complète de la supposition de TERROINE et LAURESCO [5] : lorsque la protéolyse est poussée jusqu'à un certain degré, il n'est nullement nécessaire qu'elle se poursuive pour que l'ammoniac continue à être abondamment libéré. Dans tous les cas, les quantités d'ammoniac formées après destruction des enzymes présents dans le mélange sont très voisines de celles qui apparaissent dans le témoin après un même temps. Si l'on s'en tient aux cas où l'arrêt de la protéolyse est obtenu par chauffage, on voit que les accroissements d'ammoniac, après cet arrêt, sont, à la fin de chaque essai :

	Série I	Série II	Série III
	—	—	—
Pour le témoin.....	2,7	12,0	8,1
Pour les mélanges chauffés...	6,0	9,4 9,4 7,7 8,5	8,3 7,3 7,5 6,1 4,3

Il y a donc, comme le présumaient TERROINE et LAURESCO, une décomposition lente et progressive de substances antérieurement libérées par l'agent protéolytique, mais une décomposition dans laquelle cet agent protéolytique n'intervient plus.

Les faits confirment également la manière de voir de DAMODARAN et NARAYANAN [1] qui rapportent la libération de l'ammoniac à l'action de la réaction du milieu. En effet, dans le cas des expériences 1, 2, 3, 4 et 5 le milieu est alcalin ; dans celui des expériences I, II et III, il est fortement acide (pH 3,0) ; partout la production d'ammoniac se poursuit. Il est intéressant

de constater, à cet égard, que la décomposition est sensiblement plus rapide dans le second cas que dans le premier. Si l'on tire du tableau II les valeurs moyennes de production ammoniacale depuis l'arrêt de la protéolyse dans les milieux alcalins et les milieux acides, on relève des différences notables :

	Série I	Série II	Série III
	—	—	—
Milieux alcalins	6,1	8,7	6,8
— acides	9,1	13,1	10,1

Enfin, les résultats réunis dans le tableau III ne laissent plus aucun doute sur la nature des groupements fournisseurs de l'ammoniac libéré. On y voit, en effet, que l'addition d'une préparation de désamidase à des produits de protéolyse a pour conséquence une apparition d'ammoniac beaucoup plus rapide que celle spontanément observée dans les mêmes produits abandonnés à eux-mêmes. En effet, tandis que le tableau II permet de constater la formation, en réaction alcaline, d'une moyenne de 7,2 mg. d'ammoniac en un temps qui varie de 14 à 35 jours pour un simple abandon ; en revanche, cette même production est atteinte en 24 heures, dans des milieux d'ailleurs identiques, mais en présence de désamidase. Aucun doute ne saurait persister : il s'agit de la décomposition d'une fonction amide. Il est donc certain que, dans les conditions habituelles de la protéolyse enzymatique, l'enzyme démasque lentement une fonction amide que la réaction alcaline (enzymes trypsiques) ou acide (pepsine) démolit ensuite.

Est-ce une amide, asparagine ou glutamine ? Est-ce plutôt un peptide dans lequel ces amides sont liées par leur carboxyle et leur groupement α aminé, ce que permet de penser la constatation faite par Melville [3] de la fragilité des peptides de la glutamine et de leur décomposition spontanée ? Il y a là un doute que nos études ne permettent pas de lever. Il eut fallu, pour le faire, procéder au dosage simultané, d'une part, de l'ammoniac apparu, d'autre part, des acides aspartique et glutamique libérés. Mais cela ne nous a pas été possible.

Conclusions.

1° Ni le suc pancréatique de Chien, obtenu par fistule temporaire et cathétérisme du canal de Wirsung, ni la pancréatine du Codex ne renferment d'asparaginase. La production d'ammoniac résultant de l'action protéolytique ne relève donc pas de la présence d'enzymes désamidants.

2° Les produits d'une protéolyse avancée par le suc pancréatique ou la pancréatine continuent à libérer de l'ammoniac après destruction des enzymes. Cette libération est la conséquence d'une décomposition de substances formées au cours de la protéolyse, décomposition accélérée par la réaction du milieu, une réaction acide étant plus efficace qu'une réaction alcaline.

3° La production d'ammoniac dans les produits de protéolyse est très fortement accélérée par l'adjonction d'une désamidase. L'ammoniac provient donc de fonctions amides présentes à l'intérieur de la molécule protéique et démasquées par l'action protéolytique.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Damodaran (M.) and Narayanan (P. A.). — *Bioch. J.*, 1938, **32**, 1877-1889.
2. Hunter (A.) and Smith (R. G.). — *J. of biol. Chem.*, 1925, **57**, 649-665.
3. Melville (J.). — *Bioch. J.*, 1935, **29**, 179-186.
4. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. ** Physiologie des substances protéiques. I. Aliments, Digestion, Absorption, Enzymes digestifs. *Presses Universitaires de France*, 1 vol., I-VII, 1-384, Paris, 1936.
5. Terroine (E. F.) et Lauresco (C.). — *Arch. internat. Physiol.*, 1935, **42**, 205-222.

DEUXIÈME PARTIE.

La toxicité de l'ammoniac et la théorie cyanique de l'uérogénèse.

§ 1. *OBJET DU TRAVAIL.*

On sait que, pour WERNER [13], la formation de l'urée comporte le passage par l'acide cyanique, l'enlèvement du groupement α aminé des aminoacides donnant tout d'abord naissance à ce corps. WERNER nie l'obligation d'une libération de NH_3 qu'impliquent de multiples doctrines de l'uréogenèse et, singulièrement, celle aujourd'hui la plus en vogue de KREBS et HENSELEIT [6]. Sans doute WERNER ne songe point à refuser à l'ammoniac son aptitude bien connue à se transformer en urée lorsqu'il est artificiellement introduit dans l'organisme d'un mammifère ; mais il trouve, au contraire, dans la limite quantitative de la transformation, une preuve nouvelle du bien-fondé de sa conception. En effet, pour lui, dans les conditions normales, le catabolisme des acides aminés se ferait sur le modèle suivant :

$$\begin{array}{l} R.CH(NH_2)—COOH + O_2 = R.COOH + HNCO + H_2O \end{array}$$

$$2\ HNCO + H_2O \quad = \quad HN=C\begin{array}{l}\diagup O \\ \diagdown NH_3\end{array} + CO_2$$

de telle sorte que deux molécules d'acides aminés engendreraient une molécule d'urée. Mais s'il y a présence d'ammoniac en nature, la seconde réaction se transforme en celle ci-dessous :

$$HNCO + NH_3 \quad = \quad HN=C\begin{array}{l}\diagup O \\ \diagdown NH_3\end{array}$$

Cette fois, il suffit d'une molécule d'acide aminé pour donner une molécule d'urée. Par voie de conséquence, l'introduction de

NH_3 ne pourra jamais provoquer une formation supplémentaire d'urée supérieure à celle rejetée sans cette introduction, toutes conditions égales d'ailleurs.

Aucune étude systématique n'a jamais été entreprise en vue de tracer la limite et la puissance uréogénétique de l'organisme à l'égard de l'ammoniac ; toutefois, on ne peut manquer d'être frappé par la constatation de Salkowski [9] : ajoutant de l'acétate de NH_4 à l'alimentation protéique de Chiens, Salkowski établit que la part de l'urée formée, relevant de la destruction protéique, est de 1,784 g. et celle ressortissant à l'origine ammoniacale de 1,082 g. La seconde est sensiblement plus faible que la première.

Mais, en l'absence de mesures fixant, avec certitude, la limite du pouvoir uréogénétique de l'organisme à l'égard de l'ammoniac, le problème de la participation obligée des catabolites protidiques à sa transformation en urée peut être abordé d'une toute autre manière. Si, en effet, l'uréogenèse à partir d'ammoniac ne se peut faire qu'en présence d'intermédiaires du catabolisme protéique et avec leur participation, il va de soi que son intensité sera conditionnée par celle de la dégradation protéique. Comme cette uréogenèse est le moyen par lequel l'organisme annihile le pouvoir toxique de l'ammoniac qu'il ne peut laisser véhiculer en tant que tel dans son intimité, il s'ensuit que la toxicité de l'ammoniac devra être fonction de la grandeur du catabolisme protéique. En est-il ainsi ? Il est facile de le savoir en déterminant la dose minima mortelle chez des animaux dont les uns sont amenés au niveau minimum de leur dépense azotée endogène spécifique par l'octroi d'un régime glucidique strict tandis qu'aux autres on impose une dégradation protéique supplémentaire plus ou moins intense, soit en les soumettant à l'inanition complète, soit en leur offrant une ration riche en protéines. Et c'est ce que nous avons fait tout d'abord.

Mais une réponse positive peut maintenir une certaine équivoque. Pour expliquer une baisse de toxicité liée à une hausse du catabolisme, il sera possible, en effet, de concevoir, à partir du mélange complexe de corps qui remplace les protéines dégradées, de multiples mécanismes, tout autres que celui envisagé par Werner. En particulier : le rôle que les conceptions modernes font jouer aux acides aspartique et glutamique comme donateurs de NH_2 et aux acides cétoniques qui leur correspondent comme accepteurs de ce même groupement pouvant provenir de sels ammoniacaux (Braunstein et Kritzmann [2] ; Cohen [3]) ; le rôle de transporteur d'ammoniac que, d'après les travaux de Krebs

[5] et de LEUTHARDT [8], on peut envisager pour l'acide glutamique par sa transformation en glutamine, pourraient, tous deux, être invoqués pour comprendre, lors de la présence accrue des acides dicarboxylés résultant d'un catabolisme protidique supplémentaire, une diminution de toxicité des sels ammoniacaux.

Si la conception de WERNER est exacte, l'offre simultanée de tout acide aminé, quel qu'il soit, — tous devant donner naissance à de l'acide cyanique — devra abaisser la toxicité des sels ammoniacaux. Mais s'il n'en est pas ainsi, si, en particulier, une distinction très nette s'établit entre acides aminés et dégage une aptitude particulière de certains d'entre eux à la protection contre l'ammoniac, on devra trouver une autre explication. Et c'est pour savoir s'il le faut tenter que, dans le second stade de nos essais, nous avons recherché si la toxicité des sels ammoniacaux est, ou non, modifiée par l'octroi préalable d'acides aminés variés parmi lesquels figurent les deux dicarboxylés.

Au total :

Rechercher si la toxicité de l'ammoniac :

— varie en fonction de l'intensité du catabolisme protidique en administrant une même dose à des groupes d'animaux respectivement placés dans les trois positions du métabolisme azoté : minimum de dépense azotée endogène spécifique, inanition, alimentation protéique ;

— est modifiée par l'administration préalable d'acides aminés et si certains d'entre eux, les dicarboxylés, présentent à cet égard une efficacité particulièrement marquée ;

Ceci afin de voir si l'on peut trouver dans les faits observés arguments pour ou contre la conception qui voit dans l'acide cyanique un intermédiaire obligé entre tout acide aminé et l'urée ou s'il convient de leur chercher une explication fondée sur l'acceptation de l'ammoniac par un autre catabolite ;

Tel est l'objet de la seconde partie de ce travail.

§ 2. *TECHNIQUE.*

1° **Choix des animaux.** — Nous avions, tout d'abord, fait appel à la Souris, mais, en fin de compte, nous nous sommes décidé à utiliser le Rat dont la résistance aux agents toxiques est plus élevée.

2° **Les régimes alimentaires.** — La mise au niveau minimum de dépense azotée endogène spécifique a été faite par l'emploi du régime glucidique strict en suivant exactement les règles édictées par TERROINE [**10**] pour toute étude de catabolisme azoté.

Plusieurs jours avant le jour de l'essai, les animaux reçoivent une nourriture presque strictement amylacée, consistant en une bouillie maltée de fécule de pomme de terre et d'eau, contenant en outre un mélange des sels nécessaires et une matière inerte (sciure de bois lavée) et à laquelle on ajoute le jus d'un citron, de l'huile de foie de morue, afin d'apporter les vitamines A, C, D, le malt utilisé donnant lui-même à l'alimentation amylacée le facteur B.

Lors de l'inanition, les sujets reçoivent de l'eau à volonté.

L'alimentation protéique est donnée pendant trois jours avant les mesures de toxicité ; elle consiste uniquement en son, pour le régime pauvre en protéines et uniquement en viande pour le régime riche.

3° **Les produits utilisés.** — Les aminoacides utilisés sont des produits Hoffmann-Laroche. Tout simplement dissous dans l'eau pure ou additionnés de NaOH afin d'augmenter la solubilité des acides dicarboxylés, quand il s'agit d'injection, ils sont, dans le cas de l'ingestion, broyés en présence d'un poids égal de gomme arabique et mis en suspension dans l'eau, afin que la traversée digestive du corps étudié soit lente et son absorption certaine.

Le produit toxique injecté est le chlorure d'ammonium, dissous dans l'eau distillée. La dose mortelle qui, chez la Souris, est de 16 mg. de NH_3 par 100 g. d'animal (Heffter. — Handbuch der Experimentellen Pharmakologie. I Band. Springer. Berlin) a été relevée chez le Rat et portée à 20 mg. Au début, nous avions utilisé, à concentration égale de NH_3, le citrate d'ammonium, mais nous avons dû abandonner ce corps en raison des lésions cutanées étendues qu'il provoquait, inconvénient que nous n'avons pas rencontré avec l'emploi de NH_4Cl.

4° **Technique d'administration des produits.** — Les acides aminés ont été administrés, soit en injection péritonéale et à l'état de sel de Na pour les dicarboxylés, soit *per os*. Dans ce dernier cas nous avons utilisé une sonde œsophagienne constituée par une aiguille de Chambers dont la pointe a été émoussée, le produit est alors poussé dans l'estomac à l'aide d'une seringue de Pravaz. Une heure ou une heure et demie après cette administration, lorsqu'on juge que l'absorption a eu lieu, l'animal reçoit alors la dose mortelle d'ammoniac par voie sous-cutanée.

En général, 10 minutes après l'injection du produit toxique, les symptômes d'intoxication apparaissent avec une violence plus ou moins grande suivant la nature du traitement ou du régime auquel ont été soumis les sujets expérimentés.

§ 3. *RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.*

En ce qui concerne la toxicité des sels ammoniacaux dans les différents aspects du catabolisme azoté (inanition protéique, inanition totale, régime pauvre ou riche en azote) les résultats sont consignés dans le tableau I.

TABLEAU I. — *La toxicité des sels ammoniacaux dans les différents aspects du catabolisme azoté.*

Sujets N°	Poids (g.)	NH_3 injecté (mg.)	Heure de l'injection	Observations
				1. Dépense azotée endogène spécifique.
				1re Série — Sujets au régime glucidique depuis 7 jours.
1	85	17	10h10	Contractions généralisées — Meurt à 16 h.
2	105	21	10 10	Contractions généralisées — Meurt à 17 h.
3	125	25	10 15	Contractions généralisées — Meurt à 13 h.
4	132	27	10 15	Contractions généralisées — Meurt à 13 h. 25
5	129	26	10 30	Contractions généralisées — Meurt à 14 h.
6	156	32	10 30	Amélioration à 16 h. et survie.
				2e Série — Sujets au régime glucidique depuis 5 jours.
1	147	30	15h15	Meurt à 19 h.
2	155	31	15 15	Meurt à 16 h.
3	100	20	15 20	Meurt à 16 h. 10.
4	130	26	15 20	Trouvé mort le lendemain à 8 h.
				2. Inanition totale.
				Durée de l'inanition : 3 jours.
1	130	26	10h35	Légère somnolence. Survie.
2	157	32	10 35	Quelques contractures au bout de 10 minutes. Survie.
3	168	34	10 35	
4	137	28	10 43	Meurt à 12 h. 15.
5	130	26	10 45	Légère somnolence. Survie.
6	120	24	10 45	
7	152	31	10 50	Meurt à 16 h.
				3. Alimentation pauvre en protéines.
				Sujets nourris au son depuis trois jours.
1	178	36	11h40	11 h. 50. Contractions. Survit.
2	204	41	11 40	Contractures violentes — Meurt à 13 h.
3	200	40	11 45	Contractures violentes — 13 h. 30
4	140	28	11 45	Contractures violentes — 13 h.
5	200	40	11 45	Contractures violentes — 16 h.
6	158	32	11 50	Contractures violentes — 13 h.
7	145	29	11 50	Contractures violentes — Survit.
				4. Alimentation riche en protéines.
				Sujets nourris à la viande depuis trois jours.
1	150	30	10h20	Aucun phénomène d'intoxication.
2	153	31	10 20	—
3	165	33	10 25	—
4	132	26,4	10 25	—
5	112	23	10 30	—
6	100	23	10 30	Meurt à 11 h. 45 (mais a reçu 3 mg de NH_3 en plus de la dose toxique)

La seconde partie du travail traitant la toxicité de NH_3 après administration d'aminoacides naturels voit ses résultats condensés dans les tableaux II, III.

Dans ces derniers, on ne s'étonnera pas de trouver, lors de l'emploi de l'introduction intragastrique, la mention « 0,7 g. — 1 g. » pour les quantiés d'aminoacides administrées. Cette mention fait état d'une certaine insécurité dans la mesure de cette quantité. Celle préparée est bien de 1 g., mais il en reste dans l'aiguille et il en est toujours perdu lors des manipulations.

TABLEAU II. — *La toxicité des sels ammoniacaux lors de l'administration préalable d'acides monoaminés monocarboxylés.*

N° des sujets	Poids des sujets (g.)	Quantité d'amino-acide administrée (g.)	Heure de l'administration	Quantité de NH_3 administrée (mg.)	Heure de l'administration	Observations
1. Glycocolle (*Per os*, après 8 jours de régime glucidique).						
1	90	0,7-1	10^h	18	11^h	meurt à 12^h10
2	93	0,7-1	10^h	19	11^h	meurt à 12^h15
3	95	0,7-1	10^h5	19	11^h5	meurt à 13^h30
4	90	0,7-1	10^h5	18	11^h5	survit
5	100	0,7-1	10^h8	20	11^h5	survit
6	162	0,7-1	15^h	32,5	16^h10	survit
7	148	0,7-1	15^h5	30	16^h10	meurt à 18^h
8	175	1-1,5	15^h10	35	16^h15	meurt à 18^h30
9	208	1-1,5	15^h10	42	16^h15	meurt à 17^h15
10	190	1-1,5	15^h10	38	16^h20	meurt à 17^h50
2. Alanine (*Per os*, après 8 jours de regime glucidique).						
1	150	0,7-1	10^h	30	11^h10	survit
2	170	0,7-1	10^h	34	11^h10	survit
3	135	0,7-1	10^h5	27	11^h15	meurt à 12^h-13^h
4	175	0,7-1	10^h5	35	11^h15	meurt à 13^h
5	285	0,7-1	10^h10	57	11^h15	meurt à 12^h15
6	102	0,7-1	10^h30	21	11^h45	meurt à 12^h
7	90	0,7-1	10^h35	18	11^h45	meurt à 12^h15

TABLEAU III. — *La toxicité des sels ammoniacaux lors de l'administration préalable d'acides monoaminés dicarboxylés.*

N° des sujets	Poids des sujets (g.)	Quantité d'aminoacide administrée (g)	Heure de l'administration	Quantité de NH_3 administrée (mg.)	Heure de l'administration	Observations
			1. Acide aspartique.			
			Série I. Ingestion.			
1	146	0,75	10h15	30	11h45	Aucun symptôme d'intoxication
2	118	0,75	10 15	24	11 45	—
3	225	1	10 20	45	11 50	—
4	118	1	10 20	24	11 50	—
5	145	1	10 25	29	11 50	—
			Série II. Injection intrapéritonéale.			
1	158	0,500	10h30	32	11h30	Légère somnolence, aucun grand symptôme d'intoxication
2	185	0,500	10 30	37	11 30	—
3	164	0,450	10 40	33	11 40	—
4	168	0,450	10 40	34	11 40	—
5	123	0,375	10 45	25	11 45	Meurt à 16h30
6	197	0,500	10 45	40	11 45	Survit
			2. Acide glutamique.			
			Série I. Ingestion.			
1	152	1	10h50	32	11h50	Aucun symptôme d'intoxication.
2	152	1	10 50	32	11 50	—
3	110	1	10 55	22	11 55	—
4	165	1	10 55	33	11 55	—
5	186	1	11	38	12	—
6	154	1	10	31	11 10	Meurt à 17h30
7	143	1	10	29	11 10	Survit
8	95	0,750	10 5	19	11 15	—
9	97	0,750	10 5	20	11 15	—
10	93	0,750	10 10	19	11 20	—
11	103	0,750	10 10	21	11 20	—
			Série II. Injection intrapéritonéale.			
1	135	1	15h10	27	16h	Légère somnolence
2	120	1	15 10	24	16	—
3	100	0,700	15 10	20	16 5	Meurt à 17h15
4	108	0,700	15 15	21	16 5	Survit
5	104	0,700	15 15	21	16 10	—
6	128	1	15 20	26	16 10	—

§ 4. *DISCUSSION DES RÉSULTATS.*

1. Influence de l'intensité de la dégradation protéique sur la toxicité de l'ammoniac.

Les résultats consignés dans le tableau I apportent une réponse remarquable par l'absence de toute ambiguité. Cette réponse est toute formulée dans les pourcentages de mortalité calculés ci-dessous pour chacune des séries :

Au minimum de D. A. E. S.	90
Lors de l'alimentation pauvre en protéines.	71
A l'inanition	28
Lors de l'alimentation riche en protéines.	16

La dose utilisée, presque toujours toxique lorsque la dépense azotée est à son étiage, l'est moins fréquemment quand le produit est administré au cours d'un régime alimentaire pauvre en protéines, moins encore dans l'inanition et ne l'est plus lors de l'alimentation riche en protéines ; la seule mort provoquée dans ce dernier cas l'ayant été par une dose plus élevée d'ammoniac. La toxicité décroit donc régulièrement lorsque le catabolisme s'accroit. A cet égard, la considération de l'inanition est particulièrement démonstrative. On eut pû présumer qu'un sujet inanitié présenterait à l'attaque toxique une résistance moindre qu'un autre dont tous les besoins énergétiques sont largement satisfaits par l'apport de l'aliment de choix ; c'est exactement le contraire qui se produit. Mais on sait, par les études de Boy [1], que, dans le jeûne, un catabolisme protéique endogène supplémentaire vient s'ajouter à celui de la D. A. E. S. et, d'après Trimbach [12] peut doubler la valeur de ce dernier chez le Rat.

Si l'on admet que le catabolisme des aminoacides, libérés par la rupture des protéines, aboutit toujours à une désamination comportant mise en liberté d'ammoniac, on aboutit à la conclusion, apparemment paradoxale, que la toxicité de l'ammoniac est d'autant plus faible que l'organisme en produit plus par lui-même. La conclusion obligée d'une telle constatation, c'est que, incontestablement, ce même catabolisme doit faire apparaître des substances capables d'immobiliser l'ammoniac produit et introduit. Mais peut-on, ou non, reconnaître l'acide cyanique parmi ces substances ? C'est à quoi va répondre l'examen des conséquences de l'administration de divers acides aminés précédant celle de l'ammoniac.

2. Influence de l'administration préalable de divers aminoacides sur la toxicité de l'ammoniac.

Ici encore répondent, sans aucune équivoque, les pourcentages de mortalité rapportés ci-dessous et calculés d'après les résultats des divers essais consignés dans les tableaux II et III :

Après ingestion préalable de glycocolle	70
— — d'alanine	71
— ou injection préalables d'acide aspartique	9
— — — — glutamique	11

Tandis que le glycocolle et l'alanine ne permettent qu'un abaissement très médiocre de la toxicité par rapport à ce qu'elle est dans l'inanition protéique, les acides aspartique et glutamique exercent une action identique à celle d'une alimentation riche en protéines et font presque complètement disparaître la toxicité. On ne saurait, ici, arguer d'un hasard, et le nombre des animaux est suffisamment grand (17 pour l'acide glutamique, 11 pour l'acide aspartique) pour que la remarquable capacité désintoxicante de ces deux corps ne puisse être mise en doute.

L'opposition marquée entre les deux groupes d'acides aminés permet de rejeter l'interprétation de WERNER. S'il y avait combinaison de NH_3 avec l'acide cyanique pour donner de l'urée ; si, comme le pense cet auteur, le passage par l'acide cyanique était une étape obligatoire du catabolisme de tout acide aminé, aucune distinction ne saurait apparaître entre glycocolle et alanine d'une part, acides aspartique et glutamique de l'autre. Mais quelles explications peut-on donner alors de la propriété désintoxicante spécifique de ces derniers ? Deux peuvent être envisagées.

La première est fondée sur la doctrine de la transamination formulée par BRAUNSTEIN et KRITZMANN [2]. On sait que, après injection d'acide glutamique, ces auteurs voient le muscle s'enrichir grandement en alanine. On peut donc concevoir que, par suite d'une richesse supplémentaire en acides dicarboxylés résultant, soit d'une introduction en nature, soit d'un accroissement de la dégradation protéique, l'organisme dispose, par désamination de ces corps, d'une quantité plus grande des acides cétoniques correspondants. Ces derniers sont incontestablement des accepteurs de NH_3, ainsi qu'il résulte des observations de FOSTER, SCHOENHEIMER et RITTENBERG [4] : après administration à des animaux de citrate de NH_4 marqué par la présence de ^{15}N, les acides aminés présents dans les protéines renferment tous l'isotope lourd, mais ce sont les acides dicarboxylés qui en sont

les plus riches. Ainsi, les acides oxalacétique et cétoglutarique, formés par désamination des acides aspartique et glutamique, s'emparent de NH_3 et, ce faisant, non seulement suppriment sa toxicité, mais encore le font concourir à la reconstitution des protéines. On peut ainsi concevoir la participation de NH_3 à l'anabolisme protéique, participation depuis si longtemps défendue par Terroine et ses collaborateurs, et tout particulièrement le fait que, ajouté à une ration dont la richesse en protéine ne permet que l'équilibre azoté du sujet jeune ou une faible rétention, l'ammoniac provoque l'apparition d'une rétention azotée marquée (Terroine et Mahler-Mendler [11]).

La seconde explication peut s'appuyer sur la doctrine de l'uréogenèse présentée par Leuthardt [8] et dans laquelle l'acide glutamique joue le rôle d'accepteur et de transporteur de NH_3 en se transformant en glutamine ; cette dernière abandonne ensuite son NH_3 pour donner de l'urée par un processus de transamidation. Et l'on sait que Kritzmann [7] a pu mettre en évidence, *in vitro*, la capacité glutaminoformatrice du foie de Lapin. Etant donné la grande parenté des deux substances, il est parfaitement permis de songer à un rôle identique pour l'acide aspartique. Dans ce cas, l'abaissement de toxicité s'expliquerait par une uréogenèse plus rapide et plus aisée ; l'ammoniac trouvant immédiatement l'accepteur en quantité suffisante et disparaissant ainsi aussitôt qu'introduit.

Il nous est malheureusement impossible de faire actuellement un choix entre ces deux explications. Il eut fallu, pour cela, procéder à la détermination du supplément d'urée rejeté et voir s'il correspondait, exactement ou non, à l'ammoniac introduit. Nous y avons songé trop tard et nous ne pouvons que nous promettre de procéder à de nouveaux essais, plus concluants à cet égard.

Il n'est d'ailleurs nullement impossible d'imaginer le jeu simultané des deux mécanismes avec prépondérance de l'un ou de l'autre suivant l'état du sujet : participation à la genèse ou à la reconstitution d'acides aminés en entrant dans le cycle de la transamination et facilitation de l'uréogenèse par dissimulation sous forme d'amide.

Conclusions.

1. La dose minima toxique des sels ammoniacaux pour des sujets amenés au niveau minimum de leur dépense azotée endogène spécifique voit sa nocivité diminuer fortement lorsque s'ajoute un catabolisme protéique supplémentaire soit par l'ina-

nition, soit mieux encore par l'octroi d'une riche alimentation protéique. Dans ce dernier cas, la toxicité est presque complètement abolie.

2. L'administration d'acides monoaminés monocarboxylés (glycocolle, alanine) préalable à celle de la dose de sel ammoniacal toxique au minimum de D. A. E. S. n'abaisse que très médiocrement la toxicité ; en revanche, celle des acides aspartique et glutamique la supprime à peu près complètement.

3. Ces constatations n'apportent aucune justification à la doctrine de WERNER d'après laquelle tout ammoniac artificiellement introduit dans l'organisme serait rapidement et totalement transformé en urée par combinaison avec l'acide cyanique, intermédiaire obligé, d'après lui, du catabolisme de tout acide aminé.

Il est extrêmement vraisemblable qu'elles s'expliquent : soit par le fait que l'ammoniac introduit entre dans le cycle de la transamination, par fixation sur les acides cétoniques résultant de la désamination des acides dicarboxylés, pouvant ainsi participer à la genèse ou à la reconstitution d'acides aminés ; soit par le fait que l'ammoniac se dissimule sous forme d'amide — asparagine et glutamine — jusqu'à uréification de ces amides.

BIBLIOGRAPHIE.

1. BOY (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **16**, 1009-1106.
2. BRAUNSTEIN (A. E.) und KRITZMANN (M. G.). — *Enzymologia*, 1937, **2**, 129-146.
3. COHEN (P. P.). — *Bioch. Journ.*, 1939, **33**, 1478-1487 ; *J. of biol. Chem.*, 1940, **136**, 565-584.
4. FOSTER (G. L.), SCHOENHEIMER (R.) and RITTENBERG (D.). — *J. of biol. Chem.*, 1939, **127**, 319-327.
5. KREBS (H. A.). — *Bioch. Journ.*, 1935, **29**, 1951-1969.
6. KREBS (H. A.) und HENSELEIT (K.). — *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **210**, 33-66 ; *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 757-759, 1137-1139.
7. KRITZMANN (M. G.). — *Enzymologia*, 1938, **5**, 44-51.
8. LEUTHARDT (F.). — *Z. f. physiol. Chem.*, 1938, **252**, 238-260.
9. SALKOWSKI (E.) — *Z. f. physiol. Chem.*, 1877-78, **1**, 1-59.
10. TERROINE (E. F.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 665-686.
11. TERROINE (E. F.) et MAHLER-MENDLER (A. M.). — *Arch. internat. Physiol.*, 1927, **28**, 101-224.
12. TRIMBACH (H.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1933, **197**, 708-710.
13. WERNER (E. A.). — The chemistry of urea. Longmans, Green and C°, London, 1923.

TROISIÈME PARTIE.

Les liens de l'ammoniurie et de l'aminoacidurie.

De nombreuses études *in vivo* et *in vitro* ont rendu incontestable le fait que, en partie au moins, l'ammoniac urinaire pouvait se former, dans le rein, aux dépens des acides aminés. Mais, comme l'écrit TERROINE, cela ne signifie point « qu'aucun problème ne se pose plus quant à l'origine de l'ammoniac urinaire et aux conditions de son rejet et que la connaissance des propriétés désaminantes du rein suffit pour tout résoudre (*) ».

Même si l'on devait aboutir à la conclusion définitive que les acides aminés sont la seule source de l'ammoniac urinaire, le problème du mécanisme des variations considérables d'excrétion que cet ammoniac peut présenter ne s'en poserait pas moins. Et l'on doit reconnaître que, jusqu'à présent, aucune explication satisfaisante de ces variations n'a été offerte. De l'ensemble des études de TERROINE et de ses collaborateurs (*) se dégage toutefois une notion intéressante. Chaque fois que cet auteur constate, sous une influence quelconque, une ammoniurie élevée, il enregistre corrélativement une amino-acidurie importante. Pour lui, les facteurs qui contrôlent le degré de l'ammoniurie ne résident pas dans le rein lui-même ; ce dernier n'interviendrait qu'en tant qu'agent d'exécution, par son pouvoir désaminant, sur les acides aminés véhiculés par le sang. Il fabriquerait alors de l'ammoniac en proportion de la quantité des acides aminés reçus. Si l'abondance de ces derniers augmente, le rein fournit plus d'ammoniac à l'urine en même temps qu'il laisse passer plus d'acides aminés en nature. L'ammoniurie est donc réglée par des mécanismes plus lointains, lesquels

(*) Un exposé bibliographique de l'ammoniurie et de ses causes nous a paru parfaitement inutile ici, on le trouvera complet dans l'ouvrage de TERROINE [7].

ne la touchent d'ailleurs qu'indirectement, ces mécanismes contrôlant d'abord le catabolisme des acides aminés dont ils laissent au rein des disponibilités variables.

S'il en est ainsi : toute ammoniurie élevée, quelle qu'en soit l'origine, devra être accompagnée par une forte aminoacidurie et inversement ; toute cause provoquant une montée d'ammoniurie doit entraîner simultanément une ascension de l'aminoacidurie ; toute hausse de la teneur en N aminé du sang rénal devra être suivie par un rejet plus abondant d'ammoniac urinaire.

Et c'est pour savoir s'il en est bien ainsi que nous avons successivement procédé à des études portant :

— Sur les variations interspécifiques de l'ammoniurie ;

— Sur les modifications apportées à la répartition des déchets azotés d'origine protidique par une surcharge acide de l'organisme ;

— Sur l'ammoniurie comparativement provoquée par un acide aminé naturel et son antipode optique.

CHAPITRE I.

LES DIFFÉRENCES INTERSPÉCIFIQUES DE L'AMMONIURIE.

§ 1. *OBJET DU TRAVAIL.*

C'est un fait extrêmement curieux et dont aucune explication n'a encore été donnée que celui mis en évidence par TERROINE et ses collaborateurs : lorsqu'on soumet des sujets adultes, d'espèces différentes, à un régime alimentaire identique ; lorsque, par conséquent, l'équilibre entre générateurs de bases et générateurs d'acides est exactement le même pour tous ; la quantité d'ammoniac rejetée, la part prise par cet ammoniac à l'ensemble des déchets d'origine protidique (urée, N aminé, N de NH_3) diffère considérablement d'une espèce à l'autre. L'écart est extrêmement sensible soit pour le régime lacté (TERROINE et TRIMBACH [13]), soit pour le régime glucidique strict (TERROINE, CHAMPAGNE et MOUROT [10]) comme le montrent les valeurs du coefficient d'ammoniurie rapportées ci-dessous :

LAPIN	HOMME	RAT	CHIEN	CHAT	HÉRISSON	VEAU	PORC
			Alimentation lactée				
0,62	3,0	3,7	3,9	6,0	7,4	7,4	10,9
			Alimentation glucidique stricte				
0,4		6,6	5,6				7,7

Avec un peu moins de précision, puisqu'il ne sépare pas les déchets d'origine protidique et considère le bloc de N total, TRIMBACH 14] relève les mêmes différences dans l'inanition où, pas plus que précédemment, on ne peut songer à des répartitions différentes entre générateurs d'acides et générateurs de bases. Le pourcentage de l'azote ammoniacal est, pour deux Chiens, de 3,7 et 5,2 ; pour deux Veaux, de 7,3 et 5,6 ; pour deux Lapins, de 0,2 et 0,3.

Pour comprendre ces faits, on peut songer à deux explications :

— Ou bien le rein présente des différences interspécifiques considérables de son pouvoir désaminant ; mais c'est précisément ce que nie KREBS [4] pour qui, *in vitro*, la désaminase du tissu rénal a la même valeur chez toutes les espèces examinées par lui ; et le Lapin, dont l'ammoniurie est presque nulle, figure parmi elles ;

— Ou bien les organes responsables du catabolisme des acides aminés, autres que le rein, procèdent avec des vitesses très différentes suivant les espèces ; les acides aminés libres, résultant tout aussi bien du métabolisme exogène (alimentation protéique) que de la dégradation tissulaire dans le métabolisme endogène spécifique (régime glucidique strict) ou contingent (inanition) circuleront ainsi plus ou moins longtemps et en concentration plus ou moins élevée ; le rein ne les attaquera que dans la mesure qu'il les reçoit.

Si cette seconde hypothèse est exacte, il y a quelque chance pour que, dans ce cas encore, s'observe le parallélisme signalé par TERROINE et ses collaborateurs en d'autres circonstances : le classement des espèces devra être le même, lors d'un régime alimentaire identique, qu'il soit fait sur la base de l'ammoniurie ou sur celle de l'aminoacidurie. Et c'est ce que nous avons recherché en limitant nos investigations aux espèces présentant les écarts les plus marqués.

Au total :

S'adresser à des représentants adultes d'espèces connues pour présenter des différences considérables dans la part relative prise par l'ammoniac dans l'ensemble des déchets azotés d'origine protidique ;

Les soumettre tous à un régime alimentaire rigoureusement identique, tantôt riche en protéines, tantôt limité à des glucides et amenant l'animal au niveau minimum de sa dépense azotée endogène spécifique ;

Déterminer l'excrétion urinaire des déchets d'origine protidique (Urée, N aminé, N ammoniacal) ; ceci afin de voir s'il y a, ou non, un parallélisme complet entre l'intensité de l'ammoniurie et celle de l'aminoacidurie ;

Tel est l'objet de ce chapitre de notre étude.

§ 2. *TECHNIQUE.*

1° **Alimentation.** — Dans une première catégorie de travaux, nous avons été amené à faire ingérer aux sujets en expérience, une alimentation riche en matières protéiques ; aussi, avons-nous choisi le régime lacté, utilisant le lait entier de vache, d'un emploi commode et reconnu comme parfaitement équilibré.

La quantité ingérée doit être assez élevée pour couvrir la totalité des besoins énergétiques sans quoi les mesures que nous projettons de faire perdraient tout leur sens. Si on accorde au lait entier de vache une moyenne de 700 calories par litre, on constatera qu'un rat de 200 g. ingère en moyenne par jour 75 cm^3 de lait, soit 52 calories, qu'un Lapin de 2,500 kg. ingère 450 cm^3, soit 342 calories, qu'enfin, un porc de 25 kg. absorbe 4 litres, soit 2800 calories. Dans tous les cas l'apport énergétique est au moins égal à la dépense, mais le plus souvent supérieur.

Le lait est donné tel quel, en particulier tiède quand il s'agit du Porc et du Lapin. Il est placé dans une mangeoire appropriée, séparée de la cage où se trouve l'animal de façon à éviter tout mélange avec l'urine. En ce qui concerne le Porc, nous avons dû lui faire absorber sa ration quotidienne dans une cage réservée à ce seul usage, l'animal étant replacé dans sa cage de métabolisme habituelle après chaque repas, ceci deux fois par jour. Le sujet mange sous surveillance et après l'ingestion de lait, la tête et les pattes sont soigneusement lavées afin que le lait ne dégoutte pas sur le sol de la cage et ne vienne pas polluer les urines.

Dans le cas du Rat, pour éviter les grands volumes de liquide que cet animal supporte mal, le lait a été concentré à 50 p. 100 de son volume par distillation sous pression réduite.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons fait appel au régime glucidique strict. La technique, dont les règles ont été fixées par Terroine [**6**], est celle habituellement mise en œuvre dans les conditions précisées par cet auteur. Il est inutile d'y revenir. Disons seulement que le régime glucidique est instauré plusieurs jours avant le début des mesures.

2° **Choix des animaux.** — Nous avons fait appel aux espèces animales suivantes : Porc, Lapin, Rat. On sait en effet que ces animaux sont d'un comportement différent quant à leur rejet d'ammoniac urinaire ; l'urine du Lapin n'en contenant que peu, celle du Porc en étant riche, le Rat se tenant sensiblement à égale distance des espèces précédentes.

3° **Durée des périodes.** — Les périodes portent sur une durée de 5 à 6 jours, de façon que l'équilibre azoté, dans le cas du régime lacté, soit atteint et le niveau de catabolisme assez élevé, suffisamment courte cependant afin de ne provoquer aucun trouble digestif dû à une intolérance bien connue paraissant relever avant tout de l'insuffisance de dédoublement du lactose et de la fermentation consécutive de ce sucre.

4° **Dosages :**

N total : microkjeldahl et distillation de NH_3 dans l'appareil Parnas-Wagner.

N de NH_2 : Méthode de Fontes-Yovanovitch.

N de l'urée : Méthode à l'uréase.

N aminé total : Méthode de Van Slyke.

§ 3. *RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.*

Disons une fois pour toutes — et ceci vaudra pour tous les chapitres qui vont maintenant se succéder — que la nécessité d'être bref et économe de papier nous a imposé de ne pas présenter le détail des résultats expérimentaux. Nous avons dû nous contenter de consigner les moyennes de chaque expérience ou de chaque période expérimentale. Une telle manière de faire oblige, naturellement, à quelques commentaires sur ces moyennes.

Le tableau I réunit tous les résultats acquis lors de l'alimentation lactée, exprimés en mg. par 24 heures. On y remarquera avant tout que l'état des animaux est certainement excellent pendant toute la durée des essais et que l'alimentation convient parfaitement. En effet, le poids est conservé chez les lapins et les rats et très sensiblement accru chez les porcs.

Le tableau II est essentiellement constitué par des données acquises par d'autres chercheurs ou par nous-même dans des travaux visant d'autres buts mais pour lesquelles la mise au niveau minimum de D.A.E.S. par régime glucidique strict était indispensable. Nous n'y avons ajouté que quelques résultats nouveaux sur le Rat.

A côté des valeurs absolues des quantités excrétées, ont été placés les coefficients d'ammoniurie et d'amminoacidurie respectivement exprimés par les rapports ci-dessous :

$$\frac{\text{N de } NH_3}{\text{N de Urée} + \text{N de } NH_2 + \text{N de } NH_3} \times 100$$

$$\frac{\text{N de } NH_2}{\text{N de Urée} + \text{N de } NH_2 + \text{N de } NH_3} \times 100$$

Il est visible, et c'est un fait bien connu, que, à l'intérieur d'une même espèce, de grandes différences dans l'intensité de l'ammoniurie séparent les individus. Il ne conviendra donc pas de faire des moyennes, espèce par espèce, mais de comparer les valeurs extrêmes.

TABLEAU I. — *Les excrétions des déchets d'origine protidique dans le régime lacté.*

Sujets	Durée des essais (jours)	Poids au début et à la fin	N de NH_3 (mg.)	N urée (mg)	N de NH_2 (mg.)	Somme (NH_3 + Urée + NH_2) (mg)	Cœfficient d'ammoniurie	Cœfficient d'amino-acidurie
			Rats					
A	8	175–172 g.	6,17	200,25	3,37	209,79	2,94	1,66
B	8	175–177	6,83	208,05	3,35	218,23	3,12	1,53
C	8	290–290	6,15	205,72	3,46	215,33	2,85	1,60
D	8	297–305	6,95	248,60	4,82	260,37	2,67	1,85
E	6	315–320	8,55	260,00	4,42	273,00	3,13	1,61
			Lapins					
I	8	2800–2730 g.	14,07	1287,94	26,36	1328,37	1,05	1,98
II	5	1850–1830	9,30	770,06	22,47	801,83	1,15	2,80
III	6	1950–1910	7,58	885,40	21,63	914,61	0,82	2,36
IV	6	1850–1840	11,08	738,66	17,89	767,63	1,44	2,33
V	6	2275–2250	4,91	1231,00	21,64	1257,55	0,40	1,72
VI	7	2620–2670	8,07	1134,00	35,89	1178,00	0,68	2,95
			Porcs					
W	6	15–16 kg. 5	625,70	4617,50	276,85	5520,05	11,33	5,01
X	5	14–16 5	387,64	3714,80	185,24	4287,68	9,66	4,32
Z	5	10–11 8	407,20	3339,20	166,06	3912,46	10,40	4,25

TABLEAU II. — *Les excrétions des déchets d'origine protidique dans le régime glucidique strict.*

Poids	Catabolisme protidique				Coeficients d'	
	N de NH_3	N urée	N de NH_2	Total	ammoniurie	aminoacidurie
			RATS			
			(d'après TERROINE et BONNET [**8**]).			
272	5,88	21,10	3,00	29,98	19	10
221	4,56	20,10	2,40	27,06	16	9
			(d'après BUCHY [**3**]).			
198	7,90	22,30	2,05	32,20	25	6
214	7,20	24,60	2,20	34,00	21	6,5
202	5,10	20,50	2,10	27,70	18	7,5
197	5,50	16,80	1,80	24,10	22	7,5
			(d'après MOUROT [**5**]).			
184	4,70	9,20	2,10	16,00	29	13
246	4,30	28,80	3,10	31,20	14	10
255	6,50	22,20	3,10	31,80	20	9
277	6,80	27,40	3,80	38,00	18	10
209	3,13	24,40	2,40	30,90	10	7,7
275	2,80	19,30	2,70	24,60	11	11,0
288	5,70	31,80	5,40	42,90	13	12
277	4,30	36,30	5,80	46,40	9	12
240	3,50	27,50	2,40	33,40	10	7
277	3,30	30,50	3,10	36,90	9	8.5
250	4,10	24,50	4,40	33,00	12	13
273	7,10	25,30	3,50	35,90	19	10
276	3,40	25,50	2,15	31,00	10	7
			(d'après TERROINE et NATAF [**12**]).			
228	6,04	35,03	4,12	45,2	13	9
228	6,11	27,27	7,81	41,2	14	19
242	6,88	18,00	3,65	28,53	24	14
242	4,75	24,10	4,80	33,65	14	14
257	6,90	53,00	6,00	65,90	10	9
278	6,90	29,90	3,80	40,60	16	17
258	7,90	19,90	6,10	33,90	23	17
			(d'après BONNET, FOURNEL et TERROINE Th. [**1**]).			
181	2,10	25,70	2,60	30,40	7,0	8,6
214	2,30	28,70	1,90	32,90	6,9	5,7
267	1,90	28,10	2,20	32,20	5,9	6,8
205	3,80	26,40	2,50	32,90	11,5	7,6
195	3,60	27,60	3,40	34,60	10,4	9,9
145	1,40	17,20	1,80	20,40	7	8,9
155	1,50	14,10	2,00	17,60	9	11,4
208	2,70	11,80	2,70	17,20	15,6	15,6
165	2,70	13,60	2,80	19,10	14	14,7

TABLEAU II (*suite*).

Poids	Catabolisme protidique				Coefficients d'	
	N de NH_3	N urée	N de NH_2	Total	ammoniurie	aminoacidurie
			(Données nouvelles).			
153	2,21	11,06	1,72	15,0	14,7	11,5
180	2,00	13,10	2,18	17,29	11,6	12,6
182	2,36	9,66	2,62	13,64	16,1	17,8
200	2,13	12,65	2,22	17,0	12,5	13,0
216	2,36	13,80	2,67	18,83	12,5	14,5
			Lapins			
			(d'après Terroine et Nataf [**12**]).			
1k520	3,05	149,30	10,0	192,35	1,8	6,1
1,730	2,22	115,60	15,23	133,05	1,6	11,5
1,880	2,30	337,80	26,75	372,85	2,2	7,0
			(d'après Boy [**2**]).			
2,200	1,5	89,0	1,7	92,2	1,6	1,84
2,700	9,0	220,0	23,0	252,0	3,6	9,1
2,900	3,0	310,0	37,0	350,0	0,85	10,5
3,000	15,0	226,0	28,0	269,0	5,5	10,4
3,000	1,0	119,0	20,0	140,0	0,7	14,3
			Porcs			
			(d'après Terroine et Bonnet [**8**]).			
22kg	145,0	171,0	51,0	367,0	39	14
11	134	92,7	43,9	270,0	49	16
12	71,0	114,0	52,0	237,0	29	21
8	72,0	180,0	20,0	272,0	26	7,0
			(d'après Terroine, Bonnet, Fournel et Mathieu [**9**]).			
16	88,0	245,0	83,0	418	21	20,5
14,5	180,0	365,0	89,0	634	28	14
13	94,0	172,0	70,0	336	28	20,8
12	97,0	180,0	76,0	353	27,4	21,5
19,5	101,0	147,0	150,0	398	25,5	37,7
11,5	81,0	136,0	93,0	310	26	30
16,0	38,0	54,0	36,0	128	30	28,9

§ 4. *DISCUSSION DES RÉSULTATS.*

Les valeurs extrêmes des coefficients d'ammoniurie ci-dessous rapportés, semblent fournir une réponse non équivoque à la question posée.

Espèce animale	Nombre de sujets examinés	Valeur extrême des cœfficients	
		d'ammoniurie	d'aminoacidurie
	Régime lacté.		
Lapin	6	0,82– 1,44	1,72– 2,95
Rat	5	2,67– 3,13	1,60– 1,85
Porc	3	9,66-11,33	4,25– 5,01
	Régime glucidique strict.		
Lapin	8	0,71– 5,55	1,84-14,28
Rat	40	5,90-29,00	6,00-17,80
Porc	11	21,0 -49,00	7,00-37,70

Avant de dégager cette réponse, faisons remarquer, comme y ont encore récemment insisté Terroine et Devrient [11] que les quantités d'ammoniac excrétées, pour des sujets de même poids, sont beaucoup plus élevées, en valeur absolue, dans le régime protidique que dans le glucidique ; en revanche, l'excrétion relative est toujours plus faible dans le premier que dans le second. Il en va tout de même du coefficient d'aminoacidurie. Si, pour ce dernier, on compare les valeurs supérieures de chaque série, on voit que l'amminoacidurie relative est, chez le Lapin, 5 fois plus élevé dans le régime glucidique que dans le protéique, 7 fois chez le Porc et 10 fois chez le Rat.

Pour le problème qui nous concerne en propre, la réponse, non douteuse, est particulièrement bien formulée lors du régime glucidique : à l'ammoniurie puissante du Porc, qui peut rejeter jusqu'à 50 p. 100 de ses déchets protidiques à l'état d'ammoniac, correspond une aminoacidurie très élevée ; à l'ammoniurie très médiocre et, parfois, presque nulle du Lapin, correspond une aminoacidurie insignifiante. Et le Rat se place entre Porc et Lapin aussi bien pour l'ammoniurie que pour l'aminoacidurie. On peut donc parfaitement admettre que les deux excrétions ne représentent qu'un double aspect d'un même phénomène et qu'elles mesurent toutes deux la puissance uréogénétique de l'organisme, l'une directement, l'autre indirecte-

ment. On voit alors que, par les moyens de la transamination puis de l'uréogenèse, le groupement α-aminé des acides aminés est conduit à l'urée. Seule, la partie qui échappe momentanément à cette double opération, par suite du temps qu'elle met à se réaliser, continue à circuler et se trouve soumise à la désaminale rénale. Plus cette partie sera importante, c'est-à-dire plus seront lentes désamination et uréogenèse, plus le rein disposera de matériel ammoniogène, plus donc il rejettera d'ammoniac dans l'urine tout en laissant passer en nature plus d'acides aminés, l'action de la désaminase rénale étant, on le sait depuis KREBS [4], très peu active sur les acides aminés naturels.

Conclusions.

1. Lorsque leurs représentants sont soumis à des régimes alimentaires identiques, les diverses espèces se classent, quant à la participation de leur azote aminé aux déchets totaux d'origine protidique, exactement dans le même ordre que celui fondé sur la participation de l'azote ammoniacal.

2. Les écarts considérables qui séparent les espèces d'après l'intensité relative de leur ammoniurie paraissent mesurer le degré d'efficacté de ces espèces à procéder, ailleurs que dans le rein, à l'enlèvement du radical α aminé des aminoacides et à la transformation en urée. L'aminoacidurie est un indice direct et l'ammoniurie un indice secondaire de cette efficacité.

BIBLIOGRAPHIE.

1. BONNET (R.), FOURNEL (J.) et TERROINE (Th.). — *Arch. internat. Pharm. et Th.*, 1938, **59**, 383-398.
2. BOY (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, **14**, 1009-1106.
3. BUCHY (M. T.). — *Arch. internat. Physiol.*, 1937, **44**, 139-173.
4. KREBS (H. A.). — *Z. f. physiol. Chem.*, 1933. **217**, 191-227 ; **218**, 157-159. *Bioch. J.*, 1935, **29**, 1620-1644, 1951-1969. *Ann. Rev. of Biochemistry*, 1936, **5**, 247-270.
5. MOUROT (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 1209-1294.
6. TERROINE (E. F.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 665-686.
7. TERROINE (E. F.). — Le métabolisme de l'azote[++]. Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédaire. Fasc. 2. Le catabolisme protidique. *Presses Universitaires de France*, Paris, 1940.
8. TERROINE (E. F.) et BONNET (R.). — *Arch. internat. Physiol.*, 1937, **44**, 265-312.

9. Terroine (E. F.), Bonnet (R.), Fournel (J.) et Mathieu (A.). — *Arch. internat. Pharm. et Th.*, 1938, **59**, 303-328.
10. Terroine (E. F.), Champagne (M.) et Mourot (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 203-234.
11. Terroine (E. F.) et Devrient (T.). — *Arch. internat. Physiol.*, 1931, **48**, 37-44.
12. Terroine (E. F.) et Nataf (B.). — *Ann. Physiol. et Physicochim. biol.*, 1938, **14**, 147-181.
13. Terroine (E. F.) et Trimbach (H.). — *Arch. internat. Physiol.*, 1934, **39**, 377-416.
14. Trimbach (H.). — *Arch. internat. Physiol.*, 1934, **39**, 462-501.

CHAPITRE II.

AMMONIURIE ET AMINOACIDÉMIE DANS LA SURCHARGE ACIDE DE L'ORGANISME.

§ 1. *OBJET DU TRAVAIL.*

Une hausse plus ou moins importante du rejet d'ammoniac, une chute corrélative et sensiblement compensatrice de l'excrétion d'urée, ce sont là conséquences bien connues d'une surcharge acide de l'organisme, soit par un apport extérieur (prépondérance des générateurs d'acides dans l'alimentation), soit par une production endogène (acidose d'origine quelconque). Mais les mécanismes aboutissant à ces modifications de répartition des déchets d'origine protidique, modifications dont l'amplitude est parfois considérable, restent encore très obscurs.

Certes, on peut éloigner avec une absolue certitude toute doctrine d'après laquelle l'urée, tout d'abord formée, se transformerait ensuite en ammoniac. Et l'on peut admettre, avec une même certitude, qu'un précurseur commun donnera tantôt de l'urée, tantôt de l'ammoniac suivant l'orientation qu'imprimera à son catabolisme la nécessité d'assurer la neutralité. Mais où et quand se fait l'orientation ? Où et quand le précurseur opère-t-il son partage entre les deux voies qui s'ouvrent devant lui ? L'ammoniac apparait-il dans les tissus ? Est-il transité sous une forme dissimulée, dont Polonovski, Boulanger et Bizard [4] ont montré l'existence, pour réapparaître dans le rein par le jeu de l'ammoniophanérèse ? Cette dissimulation consiste-t-elle, comme l'imagine Bliss [1], dans la formation d'une amide décomposée par un enzyme rénal adéquat ? Au contraire, tout le mécanisme régulateur joue-t-il uniquement au niveau du rein aux dépens des acides aminés. Et, s'il en est ainsi, comment expliquer l'abondance de l'ammoniac rejeté ?

Quel que soit le détail du mécanisme, deux explications radicalement opposées peuvent, *a priori*, permettre de concevoir le balancement compensateur urée-ammoniac : ou bien la menace acide entrave, à un moment quelconque, le déroulement des processus qui conduisent N aminé à l'urée et laissent ainsi à la

disposition du rein une quantité considérable de générateurs d'ammoniac ; ou bien, au contraire, le rein agit primitivement sur les acides aminés et ne laisse au foie, pour les uréifier, que ceux de ces derniers qu'il n'a pas désaminés.

Un fait intéressant, signalé par Polonovski, Boulanger et Bizard [4], parle en faveur de la première hypothèse : alors que l'introduction d'acide dans la circulation générale d'un Chien provoque toujours une ammoniurie plus ou moins forte, en revanche, l'injection acide faite dans l'artère rénale ne provoque l'hyperammoniurie que dans 6 cas sur 23, et encore sont-ils douteux. On ne saurait, toutefois, tirer de cette observation une conclusion définitive car l'injection directe d'acide dans la veine rénale ne va pas sans provoquer, le plus souvent, de grosses altérations de fonctionnement, le tissu du rein étant lésé.

Il nous a paru qu'un choix entre les deux conceptions serait possible si l'on possédait à la fois les valeurs de l'ammoniurie et de l'amino-acidurie et cela sur les bases suivantes : si toute l'opération est uniquement le fait du rein, celui-ci ne reçoit pas plus d'aminoacides qu'à l'habitude mais en détruit davantage pour libérer de l'ammoniac, dans ces conditions les variations d'ammoniurie et d'aminoacidurie devraient s'opposer ; si l'opération consiste tout d'abord en une entrave préalable des processus dont le terme est l'urée, alors le rein recevra plus d'acides aminés qu'à l'ordinaire et les hausses du rejet de N ammoniacal et de N aminé pourront être simultanées. Sans doute, Terroine et Champagne [5] ont-ils déjà signalé, chez le Porc, une forte montée de l'aminoacidurie dans l'intoxication acide, mais les quantités d'acide administrés, considérables, provoquaient alors une hausse marquée de la D.A.E.S. allant jusqu'à la doubler, le résultat était donc équivoque. Au surplus, il importait de rechercher à la fois ce qui se passe dans le régime glucidique où l'organisme dispose de très peu de groupements aminés, et dans le catabolisme exogène, alors qu'une riche alimentation protéique met à sa disposition une quantité considérable d'aminoacides. Enfin, les expériences de longue durée, avec acide ingéré, peuvent masquer la réaction immédiate du sujet et noyer la légère modification d'une excrétion dans la hausse considérable des autres ; il était donc indispensable de tenter de mesurer la réponse à une menace acide brutale par une récolte rapide et limitée des excreta.

Au total :

Enregistrer les modifications de répartition des déchets d'origine protidique — urée, NH_3, N aminé — provoquées : soit par

une surcharge acide alimentaire apportée tantôt au niveau de la D.A.E.S. et tantôt lors d'un catabolisme protéique exogène plus ou moins intense ; soit par une introduction directe d'acide dans le torrent circulatoire ;

Etablir ainsi si l'ammoniurie et l'aminoacidurie varient dans le même sens ou en sens inverse ;

Ceci afin de savoir si les opérations régulatrices de la neutralité des humeurs se déroulent uniquement au niveau du rein ou, au contraire, commencent ailleurs ;

Tel est l'objet de cette étude subdivisée en deux sections : conséquences de la surcharge acide alimentaire ; conséquences de l'introduction directe d'acide dans le torrent circulatoire.

§ 2. *CONSÉQUENCES DE LA SURCHARGE ACIDE ALIMENTAIRE.*

A. Technique.

1° **Choix des animaux.** — Etant donné les différences naturelles d'aptitude à l'amoniurie, pour un régime identique, qui séparent les espèces, il est parfaitement possible d'imaginer *a priori* que toutes ne réagiront pas avec la même intensité à l'intoxication acide. Dans ces conditions, nous avons étendu nos recherches aux trois espèces qui constituent les jalons extrêmes (Porc, Lapin), et un jalon intermédiaire (Rat) dans l'ammoniurie spontanée lors d'un régime ou générateurs d'acides et générateurs de bases sont sensiblement équilibrés.

2° **Régimes alimentaires.** — Il n'y a rien à ajouter à ce que nous avons dit déjà de la composition et du mode d'administration du régime glucidique strict amenant les sujets au niveau minimum de leur D.A.E.S.

Le régime protéique est constitué uniquement par du lait de vache chez le Lapin et le Porc ; par un mélange de fécule de pomme de terre et de « Blédine » altérée, impropre à la consommation humaine, fournie par les Etablissements Jacquemaire, le tout présenté sous forme de bouillie maltée.

3° **Marche des expériences.** — Dans une première période, l'animal ne reçoit rien d'autre que l'alimentation, soit glucidique, soit azotée. Dans un deuxième temps, il est procédé à l'octroi d'une certaine quantité d'acide chlorhydrique. L'acide est donné mélangé à l'alimentation à raison, par kg. d'animal, de 1,5 cm^3 à 2 cm^3 d'une solution 2 N pour le Rat, de 4,5 à 5 cm^3 pour le Porc, de 11 à 15 cm^3 pour le Lapin. Sauf avec le Lapin, nous n'avons observé aucune répugnance à l'ingestion de l'alimentation acide. Le plus souvent une postpériode, identique à la période initiale, suit la période acide.

Les dosages sont ceux habituellement pratiqués.

B. Résultats expérimentaux.

Les résultats, exprimant les moyennes quotidiennes de chaque période, sont consignés dans le tableau I pour la D.A.E.S. et le tableau II pour le catabolisme exogène. Les diverses formes de N sont exprimées en mg.

Les animaux ne paraissent nullement incommodés par les quantités d'acide ingérés. La nourriture a été bien acceptée, sauf chez le Lapin. En effet, l'examen des valeurs de N total d'origine protidique montre que si, chez le Porc et le Rat, le rejet des déchets du catabolisme protéique diminue assez faiblement, il n'en est pas de même chez le Lapin où l'on assiste à une chute très nette du taux des composés azotés dosés. Il n'en reste pas moins que, dans tous les cas de régime protidique, chez le Lapin comme chez le Rat et le Porc, les quantités d'aliments ingérés ont été parfaitement suffisantes pour conserver les sujets en bon état puisque le poids a pu se maintenir, et parfois même augmenter, pendant toute la durée des essais.

Les résultats expérimentaux ne prêtent, en eux-mêmes, à aucune autre remarque.

§ 3. *CONSÉQUENCES DE L'INTRODUCTION DIRECTE D'ACIDE DANS LE TORRENT CIRCULATOIRE.*

A. Technique.

La meilleure façon d'étudier plus intimement la marche des phénomènes durant l'intoxication acide était de suivre heure par heure la répartition des composés urinaires et de voir s'il apparaissait quelque rapport nouveau entre les produits excrémentitiels du catabolisme protidique. Nous avons alors essayé de supprimer, ou tout au moins de les amener à leur plus faible importance, les variations dues à l'intervention de l'activité rénale, en offrant au rein une quantité d'eau suffisante pour lui permettre d'évacuer de façon aussi régulière que possible les substances de déchet qui se présentent à lui.

Nos expériences ont été conduites de la façon suivante :

La veille de l'essai, l'animal (nous ne parlerons ici que du Chien qui a été notre principal matériel d'étude) est soumis à une diète hydrique. Le jour de l'expérience, chloralosé de bonne heure, il reçoit aussitôt de façon continue et aussi régulière que possible, une injection d'une solution saline isotonique, au moyen d'une canule de verre introduite dans la veine saphène et reliée par un tube de caoutchouc à une burette graduée. Afin de ne pas introduire dans l'économie un liquide dont la température est inférieure à celle de l'animal expérimenté, nous avons adopté un dispositif permet-

tant le chauffage de la solution à injecter, de telle sorte qu'elle puisse arriver dans le sang à une température voisine de 37° C. A cet effet, la burette graduée est placée dans une enceinte en verre analogue à celle des réfrigérants, parcourue par un courant d'eau chaude y arrivant par thermo-siphon et provenant d'un thermostat électriquement réglé. Cette burette est placée au-dessus de la table de contention où se trouve l'animal, assez haut pour que la pénétration du liquide salin dans le corps du sujet se passe sous une certaine pression. L'arrivée du liquide dans la canule est réglée par une pince à vis de façon que le débit de l'injection soit constant durant le temps de l'expérience.

Dès que l'injection saline est commencée, lorsqu'on est assuré que le sommeil du sujet est profond, le cathétérisme des uretères est aussitôt pratiqué suivant la technique habituelle.

Notons qu'on a intérêt à opérer sur la partie de l'uretère située un peu au-dessus de l'abouchement de ce canal dans la vessie, de cette façon on ne risque pas de léser le rein. Un certain temps est nécessaire avant de voir l'urine s'écouler dans les canules placées dans les uretères ; en effet, lors de leur section, ceux-ci ont momentanément perdu leur péristaltisme qui, du reste, ne tarde pas à réapparaître au bout d'un temps assez variable. On recueille alors l'urine s'écoulant de chacun de ces canaux, respectivement dans des éprouvettes graduées contenant un antiseptique (chloroforme et toluène) et placées dans un mélange réfrigérant à seule fin d'empêcher une action bactérienne possible. Au début, l'urine s'écoule lentement, elle est parfois trouble, très colorée, son débit horaire est faible et il semble qu'il faille à l'animal un certain temps d'« hydratation ». Puis le volume horaire s'accroît, et lorsque, pour deux récoltes horaires consécutives, le débit semble constant, on procède chaque heure à la récolte proprement dite de l'urine, laquelle est conservée avec les moyens habituels et soumise aussitôt à l'analyse.

Quelques heures après, quand la régularité d'excrétion est certainement atteinte, on suspend l'injection saline pour la remplacer par l'injection d'une solution acide pendant un temps bien déterminé. Puis on reprend l'introduction intraveineuse du liquide salin et effectue les récoltes plusieurs heures durant.

Quelques remarques s'imposent quant à la conduite de l'expérience, au choix des liquides injectés et aux conditions d'introduction de l'acide.

Tout d'abord, nous avions pensé que le cathétérisme des uretères s'imposait, surtout chez le Chien atteint très souvent de cystite et d'uréthrite, pour éviter la pollution bactérienne des urines au passage dans la vessie. Or, comme nous récoltons en milieu antiseptique et à basse température, alors que le dosage de l'ammoniac est pratiqué immédiatement après la récolte, nous n'avons que peu à craindre quant à une transformation microbienne des composés azotés urinaires. Aussi, et pour obvier à de graves inconvénients opératoires, tels que obstruction des canules par des caillots de sang, hémorragies causées par rupture de vaisseaux irriguant les tuniques urétérales, arrêt de la sécrétion par inhibition du péristaltisme des uretères à la suite de traumatisme, chute des ligatures, etc... nous avons abandonné cette manière de faire pour nous en tenir au simple cathérisme vésical, effectué par l'introduction dans la vessie

TABLEAU I. — *Action de l'alimentation acide, au niveau de la D.A.E.S., sur l'excrétion des déchets d'origine protidique.*

Jours	Périodes	Poids	N de NH_3	N urée	N aminé	N du catabolisme protidique total
		Rat N° 1 ♀.				
1- 6 Mai	Période I	180-170 g.	2,28	10,58	1,89	14,75
7-12 —	Période acide	168-155	14,40	7,76	1,68	23,80
13-18 —	Période III	155-145	2,15	11,55	1,56	15,26
		Rat N° 2 ♀				
1- 6 Mai	Période I	198-190	2,06	11,93	2,30	16,30
7-12 —	Période acide	175-175	12,55	11,27	1,80	25,62
13-18 —	Période III	177-164	1,95	14,27	2,06	18,28
		Rat N° 3 ♀.				
1- 6 Mai	Période I	198-193	2,46	8,90	2,61	13,97
7-12 —	Période acide	193-173	13,96	7,20	1,93	23,09
13-18 —	Période III	173-165	2,27	10,42	2,63	15,22
		Rat N° 4 ♀.				
1- 6 Mai	Période I	220-215	2,01	12,48	2,52	17,01
7-12 —	Période acide	200-192	14,10	8,85	1,73	24,68
13-18 —	Période III	192-175	2,25	12,82	1,92	16,99
		Rat N° 5 ♀.				
1- 6 Mai	Période I	235-225	2,35	13,08	3,00	19,03
7-12 —	Période acide	225-212	17,09	9,13	2,14	28,36
13-18 —	Période III	212-195	2,37	14,52	1,75	18,64
		Porc N° 1.				
14-19 Juin	Période I	20 kg.	37,00	477,0	110,0	624,0
20-25 —	Période acide		501,00	248,0	97,0	846,0
26- 1 Juillet	Période III	24 kg.	73,0	407,0	92,0	572,0
		Porc N° 2.				
14-19 Juin	Période I	16 kg.	33,0	267,0	81,0	381,0
20-25 —	Période acide		350,0	202,0	66,0	618,0
26- 1 Juillet	Période III	18 kg.	75,0	189,0	85,0	349,0
		Porc N° 3.				
14-19 Juin	Période I	18 kg.,5	47,0	343,0	81,0	471,0
20-25 —	Période acide		341,0	251,0	79,0	671,0
26-1 Juillet	Période III	21 kg.	65,0	234,0	87,0	386,0
		Porc N° 4.				
14-19 Juin	Période I	17 kg ,5	37,0	651,0	100,0	788,0
20-25 —	Période acide		437,0	660,0	92,0	1189,0
26- 1 Juillet	Période III	18 kg.	66,0	407,0	66,0	539,0

TABLEAU II. — *Action de l'alimentation acide, dans le catabolisme protéique exogène, sur l'excrétion des déchets d'origine protidique.*

Jours	Périodes	Poids	N de NH_3	N de l'urée	N aminé	N du catabolisme protidique total
		LAPINS.				
		Lapin N° 1.				
26 Fév.-3 Mars	Période I	2,275-2,250	4,91	1231,0	21,64	1257,55
4- 9 Mars	Période acide	2,250-2,220	5,46	669,37	23,05	697,88
		Lapin N° 2.				
28 Fév.-6 Mars	Période I	2,620-2,670	8,07	1134,0	35,90	1177,97
7-12 Mars	Période acide	2,670-2,570	8,33	765,0	29,17	802,50
		Lapin N° 3.				
7-11 Février	Période I	1,850-1,830	9,30	770,06	22,47	801,83
12-17 Février	Période acide	1,830-1,800	9,76	659,82	19,30	688,88
		Lapin N° 4.				
9-14 Février	Période I	1,950-1,920	7,58	885,40	21,63	914,61
15-20 Février	Période acide	1,920-1,900	8,46	738,52	18,57	765,55
		PORCS				
		Porc N° 1.				
2- 7 Mars	Période I	15^{k} -16,5	625,70	4617,50	276,85	5520,05
8-12 Mars	Période acide	16,5-18,0	1706,0	4576,0	290,84	6672,84
		Porc N° 2.				
3- 7 Mars	Période I	14 -16,5	387,64	3714,80	185,25	4287,69
8-12 Mars	Période acide	16,5-18^{k}	1330,33	4030,25	194,42	5555,00
		Porc N° 3.				
3- 7 Mars	Période I	10 -11,8	407,20	3339,20	166,06	3912,46
8-12 Mars	Période acide	11,8-12	919,08	2788,00	142,30	3849,38
		RATS				
		Rat N° 1.				
5- 8 Mars	Période I	311-310	8,86	285,16	4,75	298,77
9-14 Mars	Période acide	310-305	17,86	248,75	4,51	271,12
		Rat N° 2.				
21-26 Mars	Période I	182-187	11,13	83,03	4,73	98,89
27- 1 Avril	Période acide	182-180	30,51	40,40	3,76	74,67
2- 5 Avril	Période III	177-180	9,75	57,00	2,91	69,66

TABLEAU II (*suite*).

Jours	Périodes	Poids	N de NH_3	N de l'urée	N aminé	N du catabolisme protidique total
		Rat N° 3.				
20-26 Mars	Période I	250-245	11,43	94,77	4,67	110,87
27- 1 Avril	Période acide	245-240	37,51	33,98	3,57	75,06
2- 5 Avril	Période III	240-245	10,20	65,05	3,60	78,85
		Rat N° 4.				
21-26 Mars	Période I	164-170	8,96	82,07	4,58	95,61
27- 1 Avril	Période acide	168-168	33,96	26,53	2,28	62,77
2- 5 Avril	Période III	168-165	6,45	46,05	1,81	54,31
		Rat N° 5.				
21-26 Mars	Période I	243-245	9,21	86,71	3,95	99,87
27- 1 Avril	Période acide	238-240	45,60	28,06	4,06	77,72
2- 5 Avril	Période III	237-249	9,07	72,17	4,15	85,39

d'une sonde en gomme laissée en place tout le temps que dure l'essai, après lavage intravésical au moyen d'une solution antiseptique.

Ce procédé nous a valu un gain de temps et aussi de succès.

Choix de la solution saline. — La solution injectée doit avant tout être isotonique et posséder un effet diurétique. Nous avons utilisé successivement le liquide de Ringer, puis une solution de glucose isotonique, le sérum glucosé, mais les résultats les meilleurs nous ont été donné par l'emploi du liquide de Tyrode privé de bicarbonate de soude mais additionné de glucose. Il est capital que la solution soit isotonique par rapport au sang, dans le cas contraire on observe en effet soit une hémoglobinurie par laquage des globules en milieu hypotonique, soit production d'œdème surtout si l'animal est néphritique, dans le cas où le liquide est hypertonique.

Injection de la solution acide. — Là résidait la plus grande difficulté rencontrée jusqu'à présent au cours de ce travail. L'expérience nous a montré que la quantité d'acide devait être injectée lentement et progressivement. En effet, la pénétration directe de l'acide dans l'économie ne s'effectue pas sans dommage si on ne prend pas quelques précautions. On note, en effet, des lésions rénales importantes se traduisant par une hématurie plus ou moins abondante, ce qui retire à l'expérience toute valeur ; de surcroît, le dosage de l'azote aminé est de ce fait rendu moins sûr, sinon impraticable. Il peut aussi se produire un arrêt brutal de la sécrétion urinaire ou enfin un blocage progressif du rein qui ne peut alors éliminer en grande partie la solution saline injectée, ce qui se traduit par l'apparition d'œdème généralisé, le plus souvent pulmonaire et causant immédiatement la mort de l'animal. Cependant, même dans ce cas, l'issue fatale

ne se produisant souvent que quelques heures après l'injection de l'acide, il nous a été possible d'obtenir quelques résultats.

Le point délicat réside dans le mode d'administration et dans la quantité d'acide à injecter nécessaire et suffisante pour provoquer de l'hyperammoniurie sans être capable d'inhiber la sécrétion urinaire ou de provoquer les accidents précités. M. Polonovsky, G. Bizard, P. Boulanger [3] au cours de l'acidification expérimentale du sang chez le Chien ont montré en effet qu'il n'y a aucune relation entre la quantité d'acide injectée et l'effet produit et que l'intensité des phénomènes est assez variable. Après de multiples tâtonnements, nous avons cependant obtenu des résultats assez constants en injectant une quantité d'acide HCl voisine de 0,75 g. par kilogramme d'animal, soit environ 10 cm^3 d'une solution HCl 2 N par kilogramme. L'injection est conduite de la façon suivante : durant le premier quart d'heure, on n'injecte seulement que le quart du volume total d'acide après l'avoir dilué 3 ou 4 fois avec du Tyrode, puis on remplace par une solution acide 2 fois plus concentrée et ainsi de suite, débutant par une faible concentration en acide pour terminer par une teneur plus élevée, nous assurant toutefois que le volume total injecté de la solution acide est rigoureusement égal pour un même temps à celui de la solution saline. Dans la majeure partie des cas où nous avons opéré ainsi, nous n'avons noté aucun grave désagrément sinon une chute du débit urinaire qui reprenait toutefois sa valeur normale dans les heures suivantes.

Le peu de résultats acquis tient pour une grande part aux difficultés exposées plus haut, mais surtout à l'état de santé des sujets expérimentés. En effet, la plupart des Chiens sur lesquels nous avons opéré étaient néphritiques et aussi dans un état de grave misère physiologique. Faute de moyens, nous ne pouvions songer à les soigner et à les nourrir convenablement avant de procéder aux essais.

Quelques essais ont été tentés sur le Lapin lorsque nous étions encore à Strasbourg ; la technique est identique, mais vu les circonstances actuelles nous avons délaissé ce matériel d'étude.

Les dosages sont ceux habituels.

B. Résultats expérimentaux.

Les comptes rendus des 8 expériences réussies sont donnés plus loin, 2 chez le Lapin et 6 chez le Chien. Sur ce dernier animal, 18 tentatives ont été faites, mais 6 seulement ont pu être menées à bien. Dans les comptes rendus expérimentaux, les nombres entre lignes pointillées correspondent à la période d'injection d'acide.

Un point sur lequel mérite d'être portée l'attention est la variation de l'activité rénale. L'examen des volumes urinaires montre en effet que ceux-ci ne sont pas toujours d'une constance absolue. Nous avons indiqué, à maintes reprises déjà, quelles pouvaient être les causes de ces fluctuations. Nous savons, en effet, que l'introduction d'acide dans la circulation gé-

nérale n'est pas sans agir sur le rein et que toujours, même dans les cas où l'injection d'acide est faite avec grande précaution, le volume urinaire tombe brusquement pour se relever aussitôt dans les heures qui suivent. Y a-t-il parallélisme entre les variations de volume horaire et les fluctuations de la quantité de substances excrémentitielles ? Un examen approfondi des différents tableaux nous montre qu'il n'existe aucune dépendance entre la quantité d'urine sécrétée et le rejet des produits usés du catabolisme azoté. Sans doute l'azote total baisse-t-il en même temps que le volume urinaire subit une chute au moment où on injecte l'acide, il n'y a rien d'étonnant à ce que, la sécrétion rénale étant pour un temps suspendue, le rejet des substances azotées soit de ce fait diminué ; néanmoins, il est remarquable que, dans la suite, le rein reprenant son fonctionnement normal, l'azote urinaire ne suit pas exactement l'allure de la sécrétion. Un tel fait méritait d'être retenu. En effet, on pourrait être tenté, à première vue, d'expliquer la hausse de NH_3 urinaire comme étant en relation avec la montée de la sécrétion, celle-ci provoquant celle-là. Or, s'il est exact que, dans l'heure pendant laquelle est effectuée l'injection acide, l'ammoniac diminue en même temps que décroît le volume horaire, il n'en est pas de même dans les heures qui suivent et même longtemps après. On peut en effet observer que, la quantité d'urine émise variant, le taux de N ammoniacal s'élève encore ou du moins reste à peu près stationnaire, après avoir atteint une valeur supérieure, et de beaucoup parfois, à celle qu'on peut observer avant l'introduction d'acide.

Dans l'expérience 5 (Chien 9), par exemple, nous voyons que, lors de l'injection acide, le volume horaire passe de 93 cm^3 à 105, alors que NH_3 subit aussi une hausse et passe à 33,60 mg., mais que, dans l'heure suivante, alors que l'azote ammoniacal monte encore pour atteindre 55,20 mg., le volume horaire tombe à 70 cm^3. Il en est de même dans la plupart des essais, en particulier avec le Chien 13 où, pour un volume de 153 cm^3, N de NH_3 atteint la valeur de 17,25 mg., pour passer 3 heures plus tard à 42,50 mg. alors que le volume reste sensiblement le même.

On peut donc tirer la conclusion que l'injection d'acide a bien provoqué une hyperammoniurie qui ne provient en aucune façon d'une hausse possible de la sécrétion, mais bien d'un processus moins banal que celui de la simple élimination rénale.

Expériences N°s 1 et 2 sur le LAPIN.

Injection de solution de Ringer à raison de 60 cm³ à l'heure.

Heures des récoltes	N°s	Volume urinaire			N total	N de NH_3	N urée	N aminé	Coefficients	
		rein droit	rein gauche	V total					NH_3 urie	NH_2 urie
Expérience 1. — Lapin 2,200 kg. Injection de 44 cm³ HCl N/15 entre 17 et 18 heures.										
11h	1	12	16	28	50,20	0	38,10	2,56	0	6,3
12	2	14	17	31	49,60	0	38,10	2,19	0	5,4
13	3	12	10	22	37,40	0	28,50	1,75	—	5,7
14	4	5	9	14	49,00	0	36 30	2,50	—	6,4
15	5	10	11	21	55,00	—	44,10	3,30	—	6,9
16	6	10	13	23	53,60	—	40,20	2,41	—	5,6
17	7	10	14	24	61,00	—	46,80	2,01	—	4,1
18	8	10	14	24	34,88	0,30	30,20	1,45	0,9	4,5
19	9	31	36	67	70,56	0,30	48,92	3,43	0,7	8,0
20	10	26	34	60	55,12	0,50	36,24	2,21	1,2	5,7
21	11	15	25	40	49,92	0,80	35,28	2,34	2,1	6,1
22	12	15	20	35	52,72	0,50	36,84	2,07	1,2	5,2
23	13	24	29	53	48,72	0,70	33,08	1,87	1,9	5,2
24	14	15	25	40	44,80	0,70	30,72	2,68	2,3	7,8
Expérience 2. — Lapin 1,900 kg. Injection de 100 cm³ HCl N/15 entre 0 et 2 heures.										
20h	1	46	40	86	47,60	—	42,00	4,16	—	9,0
21	2	27	23	50	38,80	—	27,90	3,90	—	12,2
22	3	50	23	73	40,20	—	33,20	2,17	—	6,1
23	4	40	15	55	40,60	—	32,90	1,72	—	5,0
24	5	35	25	60	38,80	—	32,40	2,17	—	6,2
1h	6	27	18	45	34,40	0,5	21,0	1,28	2,2	5,6
2	7	12	7	19	18,00	0,5	13,30	1,09	2,5	5,4
3	8	17	5	22	16,80	1,0	8,00	4,51	7,4	33
4	9	50	18	68	29,20	1,30	14,00	6,66	5,9	30
5	10	48	30	78	28,40	0,40	15,00	2,31	2,2	12,9
6	11	33	21	54	24,0	0,20	13,00	2,06	1,3	13,7
7	12	34	19	53	26,0	0,30	13,20	3,08	1,8	19,2
8	13	29	19	38	22,0	6,30	12,40	4,05	1,7	24,2

Expérience N° 3 — *Chien 4 ♂*, 12,500 kg.

Opération terminée à 10 h. Injection horaire de 100 cm³ Ringer glucosé. Injection de 142 cm³ HCl N/5 entre 16 h. 40 et 18 h. 40. Animal sacrifié à 0 h. 40 ; œdème du ventre et des pattes.

Heures des récoltes	N°	Volume urinaire	N total	N de NH_3	N de l'urée	N aminé	Coefficients	
							NH_3 urie	NH_2 urie
13h40	1	27	308,50	2,90	233,10	6,42	1,20	2,6
14 40	2	18	186,00	1,65	133,35	2,75	1,20	2
15 40	3	37	385,00	1,75	294,25	6,00	0,60	2
16 40	4	31	191,50	2,00	138,00	4,00	1,30	2,6
17 40	5	55	324,0	6,95	241,05	4,45	2,75	1,7
18 40	6	52	323,3	7,30	240,70	6,10	2,3	2,4
19 40	7	110	291,0	15,50	209,60	6,05	6,7	2,6
20 40	8	161	305,5	21,95	186,90	6,03	10,2	2,7
21 40	9	170	341,40	25,45	219,55	6,70	10,1	2,6
22 40	10	197	258,30	29,30	174,70	4,65	14,0	2,2
23 40	11	120	271,50	21,40	171,60	5,25	10,7	2,6
0 40	12	100	276,50	21,10	142,90	5,30	12,4	3,10

Expérience N° 4 — *Chien 8 ♂*, 20 kg.

Opération commencée à 9 h. Injection horaire de 200 cm³ Ringer glucosé. Injection de 200 cm³ HCl N/5 entre 15 et 16 heures.

Heures des récoltes	N°	N total	N de NH_3	N de l'urée	N aminé	Volume urinaire	Coefficients de	
							NH_3 urie	NH_2 urie
10-11h	1	482,0	11,30	395,70	7,60	25	2,72	1,85
12	2	777,0	13,70	634,30	7,50	66	2,08	1,12
13	3	558,0	13,20	484,80	5,60	134	2,62	1,0
14	4	555,0	13,50	446,50	6,35	236	2,9	0,9
15	5	450,0	12,25	338,75	4,60	235	3,4	1,2
16	6	375,0	15,90	294,60	5,05	130	5,02	1,60
17	7	451,0	37,75	309,40	7,60	239	10,64	2,14
18	8	317,2	33,80	218,40	6,65	260	13,10	2,2
19	9	346,0	37,0	237,00	7,02	155	13,15	2,5
20	10	313,3	37,40	212,60	7,65	172	14,50	2,9
21	11	337,3	32,00	201,00	7,00	170	13,30	2,9
22	12	326,2	27,50	222,50	5,45	212	10,80	2,13
23	13	338,6	32,00	233,00	5,45	196	11,9	2,0

Expérience N° 5 — *Chien 9* ♂, 29 kg.

Opération commencée à 9 h. 25. Injection horaire de 400 cm³ Tyrode à 5 p. 100 glucose. Injection de 390 cm³ HCl N/5 entre 16 et 17 h.

Heures des récoltes	N°	Volume urinaire	N total	N de NH_3	N de l'urée	N aminé	Coefficients de NH_3 urie	Coefficients de NH_2 urie
11 h	1	362						
12	2	767						
13	3	360	—					
14	4	123	630	25,80	473,70	6,40	5	1,25
15	5	182	560	30,00	427,50	5,90	6,40	1,25
16	6	93	435	25,80	289,20	5,75	8	1,80
17	7	105	402	36,60	269,40	6,09	11,65	1,9
18	8	70	441	55,20	274,80	7,40	16,30	2,2
19	9	85	388,0	56,00	218,50	7,80	20,0	2,75
20	10	55	307,0	44,00	176,50	7,05	19,3	3,10
21	11	85	368,0	43,20	223,80	6,60	15,80	2,40
22	12	145	394,5	55,20	271,30	5,65	16,6	1,70
23	13	158	387,5	62,50	260,00	5,30	19,2	1,60
24	14	250	382,5	70,0	252,50	6,20	21,6	1,90

Expérience N° 6 — *Chien 11* ♂, 13,750 kg.

Opération commencée à 8 heures. Injection horaire de 260 cm³ Tyrode à 5 p. 100 de glucose. Injection de 186 cm³ HCl N/5 entre 12 et 13 h.

Heures des récoltes	N°	N total	N de NH_3	N de l'urée	N aminé	Volume urinaire	Coefficients de NH_3 urie	Coefficients de NH_2 urie
8-9 h	1	326,50	12,20	244,30	3,90	95	4,6	1,5
10	2	253,0	9,60	168,40	3,85	185	5,2	2,1
11	3	282,65	9,20	210,80	4,65	163	4,0	2,0
12	4	260,0	14,20	194,75	3,15	209	6,6	1,5
13	5	244,25	18,40	166,60	3,00	151	9,7	1,6
14	6	212,0	23,20	129,80	3,30	168	15,1	2,0
15	7	218,65	26,00	119,00	4,05	157	17,3	2,7
16	8	211,20	28,00	105,0	3,40	130	20,0	2,5
17	9	197,35	28,80	104,20	3,50	161	21,10	2,5
18	10	191,80	28,15	96,85	3,05	210	22,0	2,4
19	11	223,35	32,00	103,00	3,95	290	22,6	2,8
20	12	220,0	22,80	113,20	4,60	370	16,2	2,2
21	13	210,0	12,50	121,25	3,70	236	9,3	3,7
22	14	196,55	22,80	108,20	3,90	195	16,8	2,8

Expérience N° 7 — *Chien 13* ♂, 24 kg.

Opération commencée à 8 h. Injection horaire de 300 cm³ Tyrode à 5 p. 100 glucose. Injection de 300 cm³ HCl N/5 entre 14 et 15 h.

Heures des récoltes	N°s	Volume urinaire	N total	N de NH_3	N urée	N aminé	Coefficients de NH_3 urie	Coefficients de NH_2 urie
11h	1	115	552,10	26,20	299,6	11,70	7,9	3,4
12	2	420	319,0	29,0	211	7,30	10,1	2,9
13	3	291	265,65	28,0	169,50	6,05	13,7	2,9
14	4	260	261,70	25,0	184,30	4,60	11,6	2,1
15	5	160	213,0	20,50	164,50	6,55	10,7	3,4
16	6	153	257,0	17,25	145,0	4,75	10,3	2,8
17	7	248	306,65	37,00	173,0	6,80	17,0	3,1
18	8	169	266,65	38,00	138,25	5,40	19,7	2,8
19	9	150	258,35	42,50	153,75	6,08	21,0	3,0
20	10	164	296,60	40,00	158,75	5,95	19,5	2,9
21	11	152	290,65	33,60	168,40	7,50	16,0	3,5
22	12	149	293,35	31,00	194,00	7,65	13,3	3,2

Expérience N° 8 — *Chien 17* ♂, 5,600 kg.

Opération commencée à 7 h. 30. Injection horaire de 200 cm³ Ringer. Injection de 60 cm³ HCl N/5 entre 13 et 14 h.

Heures des récoltes	N°s	Volume urinaire	N total	N de NH_3	N de urée	N amine	Coefficients de NH_3 urie	Coefficients de NH_2 urie
10h	1	160	245,0	14,25	199,75	6,50	6,9	3,0
11	2	141	194,0	15,10	144,50	3,75	9,2	2,3
12	3	158	170,0	13,40	127,60	3,90	9,3	2,7
13	4	110	144,3	14,25	103,35	5,00	11,5	4,0
14	5	95	116,8	9,65	78,35	4,05	14,9	4,4
15	6	145	155,6	17,52	112,48	3,25	13,1	2,3
16	7	104	149.25	20,01	97,0	4,08	16,5	3,3
17	8	130	181,20	19,85	129,0	3,85	13,0	2,5
18	9	115	162,80	17,52	112,20	5,00	12,6	3,0
19	10	120	140,0	15,50	102,5	3,45	12,7	2,8

On remarquera, comme toujours, que les deux coefficients d'ammoniurie et d'aminoacidurie sont très sensiblement plus élevés au niveau de la D.A.E.S. que lors d'un catabolisme protéique intense. D'autre part, on relèvera le fait que l'inaptitude du Lapin à rejeter de l'ammoniac s'observe encore dans l'intoxication acide. Alors que le Porc double ou triple sa production ammoniacale, que le Rat la triple ou la quadruple, dans des conditions identiques le Lapin l'augmente au maximum de 11 p. 100. Il est extrêmement vraisemblable que cet animal doit disposer de mécanismes régulateurs de sa neutralité intérieure autres que la production ammoniacale.

§ 4. *DISCUSSION DES RÉSULTATS.*

Pour faire apparaître avec plus de clarté les données permettant de discuter le problème posé, nous avons :

— Lors de l'alimentation, calculé les variations entre les périodes acides et les périodes témoin en nous servant des valeurs contenues dans les tableaux I et II et réuni tous les résultats ainsi obtenus dans le tableau III ;

— Etabli les moyennes des coefficients caractéristiques pendant la période qui précède l'injection d'acide et celle qui la suit et placé ces moyennes côte à côte dans le tableau IV en mesurant l'étendue qui les sépare.

Envisageons tout d'abord les conséquences de l'introduction directe d'acide dans le torrent circulatoire (Tableau IV) qui sont les plus claires et les plus probantes. Sans aucune exception, la montée de l'ammoniurie est accompagnée par une montée de l'aminoacidurie, cette dernière beaucoup moins forte toutefois. Ce parallélisme dans l'ascension est peut-être plus frappant encore si l'on suit, dans les protocoles expérimentaux, la marche horaire des excrétions. C'est ainsi que, sous l'effet de l'injection acide, N aminé passe de 1,45 à 3,43 puis 2,21 chez le Lapin 1, de 1,09 à 4,51 et 6,66 chez le Lapin 2, de 5,0 à 7,6 chez le Chien 8, de 6,0 à 7,4 chez le Chien 9, de 3,0 à 3,3 puis 4,0 chez le Chien 11.

Faits fort importants : lorsque la montée de l'aminoacidurie ne s'observe pas, c'est que la réaction ammoniurique est extrêmement médiocre (Chien 17) ; lorsqu'il y a une chute passagère de l'aminoacidurie avec hausse ultérieure, c'est que l'ammoniurie est elle-même touchée et que son ascension a été différée (Chien 13). Ainsi, parallélisme complet d'allure entre les deux excrétions.

TABLEAU III. — *Variations comparées des déchets d'origine de l'organisme* [Les valeurs absolues sont exprimées en g.

Désignation des sujets	Modifications de la période acide par rapport à la période témoin							
	en valeur absolue				en p. 100 de la période témoin			
	N protidique total	N urée	N aminé	N de NH_3	N protidique total	N urée	N aminé	N de NH_3
				I. *Au niveau*				
Porc 1.....	+ 0,248	— 0,194	—0,004	+ 0,446	+41,47	—43,9	— 4,0	+810,9
— 2.....	+ 0,253	— 0,026	—0,017	+ 0,296	+69,3	—11,4	—20,48	+548,1
— 3.....	+ 0,243	— 0,037	—0,004	+ 0,285	+56,7	—12,8	— 4,7	+508,9
— 4.....	+ 0,526	+ 0,131	+0,009	+ 0,386	+79,3	+24,7	+10,8	+756,8
Rat 1.....	+ 8,80	— 3,30	— 0,04	+12,19	+58,6	—29,8	— 2,3	+551,5
— 2.....	+ 8,33	— 1,83	—0,38	+10,55	+48,1	—13,9	—17,4	+527,5
— 3.....	+ 9,45	— 2,46	—0,69	+11,6	+69,2	—25,4	—26,3	+491,5
— 4.....	+ 7,68	— 3,8	—0,49	+11,97	+45,1	—30,0	—40,0	+561,9
— 5.....	+ 9,53	— 4,67	—0,53	+14,73	+45,3	—33,8	—19,8	+624,1
				II. *Dans le catabolisme*				
Porc 1.....	+ 1,152	— 0,041	+0,013	+ 1,080	+19,9	— 0,88	+ 5,06	+172,9
— 2.....	+ 1,268	+ 0,315	+0,009	+ 0,942	+29,5	+ 8,5	+ 4,86	+243,7
— 3.....	— 0 063	— 0,551	—0,023	+ 0,511	— 1,6	—16,5	—11,4	+125,8
Lapin 1.....	—559,6	—561,6	+1,4	+ 0,55	—44,5	—45,6	+ 6,4	+ 11,2
— 2.....	—375,5	—369,0	—6,7	+ 0,26	—31,9	—32,5	—18,7	+ 3,22
— 3.....	—112,9	—110,2	—3,1	+ 0,46	—14,0	—14,3	—14,1	+ 4,9
— 4.....	—149,0	—146,8	—3,0	+ 0,88	—16,3	—16,5	—14,1	+ 11,6
Rat 1.....	— 27,6	— 36,4	—0,24	+ 9,0	— 9,28	—12,7	— 5,0	+101,6
— 2.....	— 19,7	— 29,6	—0,06	+20,7	—23,4	—42,3	— 1,5	+192,4
— 3.....	— 19,8	— 45,9	—0,56	+26,7	—20,8	—57,4	—13,5	+246,9
— 5.....	— 12,2	— 37,5	—0,91	+26,2	—16,2	— 58,6	—28,5	+341,0
— 6.....	— 14,9	— 51,4	+0,01	+36,4	—16,1	—64,7	+ 0,22	+398,8

protidique sous l'influence d'une surcharge acide alimentaire pour le Porc, en mg. pour le Lapin et le Rat].

Coefficient d'ammoniurie		Variations du coefficient d'ammoniurie		Coefficient d'aminoacidurie		Variations du coefficient d'aminoacidurie	
Période témoin	Période acide	en valeur absolue	en p. 100 de la période témoin	Période témoin	Pèriode acide	en valeur absolue	en p. 100 de la période témoin
de la D.A.E.S.							
9,2	59,2	+ 50,0	+ 543,4	16,80	11,40	— 5,4	— 32,1
14,8	56,6	+ 41,8	+ 282,4	23,0	10,6	— 12,4	— 53,9
13,0	50,8	+ 37,8	+ 290,7	19,3	11,7	— 7,6	— 39,3
7,3	36,7	+ 29,4	+ 402,7	12,5	7,7	— 4,8	— 38,4
14,7	60,4	+ 45,7	+ 310,9	11,5	11,3	— 0,2	— 1,7
11,6	49,0	+ 37,4	+ 322,4	12,6	7,0	— 5,6	— 44,4
16,1	60,5	+ 44,4	+ 275,7	17,8	8,4	— 9,4	— 52,7
12,5	57,0	+ 44,5	+ 356,0	13,0	7,0	— 6,0	— 46,1
12,5	60,0	+ 47,5	+ 380,0	14,5	7,5	— 7,0	— 48,2
protidique exogène.							
11,3	25,9	+ 14,6	+ 129,2	5,0	4,4	— 0,6	— 12,0
9,1	23,9	+ 14,8	+ 162,6	4,2	3,5	— 0,7	— 14,3
10,4	23,8	+ 13,4	+ 128,8	4,2	3,6	— 0,6	— 14,3
0,39	0,77	+ 0,38	+ 94,9	1,73	3,3	+ 1,6	+ 94,2
0,68	1,03	+ 0,35	+ 51,4	3,04	3,63	+ 0,59	+ 19,4
1,15	1,41	+ 0,26	+ 22,6	2,9	2,8	— 0,1	— 3,4
0,82	1.10	+ 0,28	+ 34,1	2,36	2,42	+ 0,06	+ 2,54
2,96	6,58	+ 3,62	+ 122,3	1,58	1,40	— 0,18	— 11,39
12,38	40,85	+ 28,47	+ 229,0	4,53	5,03	+ 0,50	+ 11,0
11,4	50,0	+ 38,6	+ 338,6	4,35	4,75	+ 0,40	+ 9,19
10,27	54,1	+ 43,8	+ 426,7	4,25	3,63	— 0,62	— 14,59
9,86	58,67	+ 48,8	+ 495,0	4,37	5,22	+ 0,85	+ 19,45

TABLEAU IV. — *Comparaison des moyennes des coefficients urinaires avant et après l'intoxication acide lors d'injections.*

Sujets	Coefficient d'ammoniurie				Coefficient d'aminoacidurie			
	Avant injection	Après injection	Différence en valeur absolue	Différence en p. 100	Avant injection	Après injection	Différence en valeur absolue	Différence en p. 100
Chien 1....	4,23	7,20	+ 2,97	+ 70 %	1,80	2,52	+ 0,72	+ 40 %
Chien 4....	1,07	10,70	+ 9,63	+900	2,3	2,63	+ 0,60	+ 14,34
Chien 8....	2,75	12,9	+10,15	+369	1,21	2,50	+ 1,29	+106,5
Chien 9....	6,40	17,55	+11,15	+174,2	1,40	2,20	+ 0,80	+ 57,1
Chien 11....	5,10	19,70	+14,6	+286,2	1,75	2,50	+ 0,75	+ 42,8
Chien 13....	10,8	18,6	+ 7,8	+ 72,2	2,8	3,06	+ 0,26	+ 9,30
Chien 17....	9,2	14,0	+ 4,8	+ 52,1	3,0	3,1	+ 0,1	+ 3,3
Lapin 1....	0	1,40	+ 1,4		5,77	6,07	+ 0,30	+ 5,2
Lapin 2....	0	3,10	+ 3,10		7,70	18,00	+10,30	+134,0

Il est, en outre, une constatation dont, à nos yeux, on ne saurait exagérer l'importance, c'est celle de ce qui se passe chez le Lapin. Chez cet animal qui a les plus grandes difficultés à produire de l'ammoniac, la réaction à l'intoxication acide est beaucoup plus marquée du côté de l'aminoacidurie que de l'ammoniurie.

N'est-ce pas là une preuve frappante d'un trouble initial intime de la désamination qui met à la disposition du rein une plus grande quantité d'aminoacides ?

Quand, ces constatations enregistrées, on se retourne vers celles que permettent de faire les expériences portant sur les conséquences de l'ingestion acide, on ne peut manquer d'être déconcertés. Elles paraissent, dès l'abord, peu cohérentes, le coefficient d'aminoacidurie tantôt s'élevant, mais tantôt aussi s'abaissant et cela le plus souvent, dans 15 cas sur 21. Mais, à la réflexion, on est bientôt amené à faire des réserves sur la signification de ce coefficient, dans de nombreux cas tout au moins.

Si l'on prend les mesures faites au niveau de la D.A.E.S., on constate, comme l'avaient déjà fait Terroine et Champagne [5] que l'administration d'acide, lorsqu'elle est importante, a toujours pour conséquence une augmentation considérable de l'excrétion totale d'origine protidique. Il en résulte donc que, même lors d'une hausse du taux de l'aminoacidurie en valeur

absolue (Porc 4) et, à plus forte raison, pour un maintien (Porcs 1 et 3), il y a chute du coefficient. Dans ces conditions, les variations des valeurs absolues de N aminé sont beaucoup plus significatives que celles du coefficient et l'on peut voir alors que, quel qu'en soit le sens, elles sont le plus souvent insignifiantes. Il n'en reste pas moins que la netteté des faits observés dans le cas de l'injection ne se retrouve pas ici. Il nous paraît vraisemblable qu'elle ne peut apparaître, précisément comme nous l'avions craint, parce que la longueur de l'expérience ne permet pas d'enregistrer la réaction initiale de l'organisme à l'arrivée de l'acide. On ne saurait oublier que, dans le cas d'injection, bien qu'indubitable, la montée de l'aminoacidurie ne se traduit que par des variations horaires quantitativement très médiocres. Il est parfaitement possible que ces variations soient perdus dans l'accumulation des déchets totaux des 24 heures.

Pour nous, il ne saurait faire de doute que les conséquences de l'injection expriment seules, dans toute sa pureté, la réaction de l'organisme à l'intoxication acide. Cette réaction, qui se traduit par une montée simultanée de l'aminoacidurie et de l'ammoniurie, comment en concevoir le mécanisme ? A n'en pas douter, par une intervention dans les opérations qui, dans l'intimité des tissus — peut-être uniquement dans le foie, peut-être dans le foie et le muscle — détachent le groupement α NH_2 des aminoacides et le conduisent à l'urée. L'intensité de ces opérations est amoindrie, plus de groupements NH_2 restent en circulation et, de ce fait, le rein dispose d'une quantité beaucoup plus grande de générateurs d'ammoniac. Il produira donc ce dernier corps en plus grande abondance tout en se laissant traverser, en direction urinaire, par une partie des acides aminés qu'il n'aura pas décomposés.

Mais si cette conception paraît valablement fondée sur les faits ici rapportés, elle est encore bien loin de donner une solution complète au problème que pose la connaissance du mécanisme de la réaction de l'organisme à l'intoxication acide. A quelle étape de la marche du radical NH_2 vers l'uréogenèse se produit l'intervention qui en arrête la poursuite ?

Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées :

— Ou bien la désamination se ferait uniquement par transamination sur un acide dicarboxylé ; c'est alors la transamination — musculaire ou hépatique — qui deviendrait difficile et laisserait se diriger vers le rein des acides aminés qui donneraient de l'ammoniac ; mais cette manière de voir se heurte au

très faible pouvoir désaminant du rein à l'égard des acides aminés naturels ;

— Ou bien la transamination se poursuit régulièrement, mais les déshydrogénases attaquant normalement les acides dicarboxyés ainsi formés — la glutamicoapodéshydrogénase hépatique en particulier — sont mises dans l'impossibilité d'agir et les acides dicarboxylés, véhiculés dans le sang, seront attaqués par une déshydrogénase rénale ; s'il en est ainsi, l'aminoacidurie doit être le fait, non d'acides aminés quelconques, mais uniquement des acides aspartique et glutamique ;

— Ou bien, enfin, transamination, puis désamination des acides dicarboxylés se font bien, et, suivant une conception qui pourrait se fonder sur les vues de LEUTHARDT [2], le groupement NH_2 détaché de sa position α des acides dicarboxylés irait se fixer sur l'ω carboxyle d'une autre molécule d'acide glutamique pour donner de la glutamine, et c'est ensuite que se produirait l'intervention acide ; la glutamine ne pouvant plus transaminer son NH_2 le porterait au rein qui le détacherait par sa glutaminase et rejetterait ainsi, à la fois, une grande quantité d'ammoniac et une petite quantité de son transporteur, l'acide glutamique.

Nous espérons que des expériences en cours au Laboratoire permettront un choix entre ces hypothèses et feront ainsi faire un nouveau progrès à la connaissance du mécanisme régulateur de la neutralité par production ammoniacale.

Conclusions.

1. Lors d'une injection intraveineuse continue et régulière d'une solution saline glucosée chez le Lapin et le Chien, l'introduction d'acide à un moment donné a pour conséquence une hausse toujours simultanée de l'ammoniurie et de l'aminoacidurie ; chez le Lapin, la réaction aminoacidurique est sensiblement plus marquée que la réaction ammoniurique.

2. Les résultats d'ingestions acides, par des animaux, ou placés au niveau minimum de D.A.E.S., ou présentant un important catabolisme protéique exogène, sont équivoques et contradictoires en ce qui regarde les modifications de l'aminoacidurie ; il est probable que ces dernières, quantitativement très faibles, se perdent dans l'accumulation des déchets totaux des 24 heures.

3. Le mécanisme régulateur de la neutralité par production ammoniacale est déclenché, non dans le rein, mais dans l'intimité de l'organisme. Il aboutit à la mise à la disposition du rein d'une quantité de générateurs d'ammoniac plus grande que cet organe n'en reçoit d'habitude. La nature de ce générateur — acide aminé quelconque, acide aminé dicarboxylé, glutamine — transporteur du groupement NH_2 détaché par le tissu rénal et transformé par lui en ammoniac, reste entièrement à dégager.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Bliss (S.). — *J. of biol. Chem.*, 1926, **67**, 109-140 ; 1928, **78**, Proc. VIII-IX ; 1929, **81**, 129-135, 137-158 ; 1930, **87**, Proc. XXX ; *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1930, **40**, 171-193 ; 1932, **44**, 397-407.
2. Leuthardt (F.). — *Z. f. physiol. Chem.*, 1938, **252**, 238-260.
3. Polonovski (M.), Bizard (G.) et Boulanger (P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **108**, 1245-1247.
4. Polonovski (M.), Boulanger (P.) et Bizard (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935, **15**, 863-917.
5. Terroine (E. F.) et Champagne (M.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 235-261.

CHAPITRE III.

L'AMMONIURIE COMPARÉE DANS LE CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS NATURELS ET DE LEURS ANTIPODES OPTIQUES.

§ 1. *OBJET DE LA RECHERCHE.*

Les recherches de KREBS [6] ont établi que, soit des coupes de tissu rénal, soit des préparations enzymatiques faites à l'aide de ce même tissu, ont la propriété de désaminer les acides aminés en aérobiose. Cette opération est à peu près entièrement limitée aux corps de la série *d*, les acides aminés naturels n'étant que peu ou pas touchés. KREBS avait tout d'abord pensé que les deux oxydésaminases — *l* et *d* — étaient également présentes et actives dans le rein vivant, mais que la l-désaminase, solidement fixée au tissu, n'en pouvait être détachée. Une telle hypothèse peut invoquer à son appui la possibilité, signalée par WURMSER et FILITTI-WURMSER [13] d'extraire, du tissu rénal, la déshydrogénase de la l-alanine par action des ultrasons sur ce tissu. Il n'en reste pas moins que la différence considérable de puissance d'attaque des acides aminés, suivant leur structure spatiale, correspond à une propriété vitale du rein. En effet, lorsque POLONOVSKI, BOULANGER et BIZARD [10] introduisent directement de l'alanine dans la circulation générale, ils constatent que la supériorité de la teneur en NH_3 du sang de la veine rénale sur celui de l'artère est beaucoup plus marquée lors de l'injection de *d* que lors de celle de *l*.

Fait très curieux, aucun travailleur, à notre connaissance, ne paraît s'être préoccupé de rechercher ce qu'était l'ammoniurie après administration comparée des acides aminés de la série *l* et de la série *d*. *A priori*, il peut sembler n'y avoir aucune raison pour que les uns provoquent une ammoniurie plus élevée que les autres. En effet, si l'on admet que ceux de la série *l* donnent de l'urée après transamination — quel que soit le lieu de celle-ci — on est parfaitement en droit de penser que ceux de la série *d* en feront tout autant après oxydésamination par

le rein et transport de l'ammoniac vers les lieux de l'uréogenèse.

Toutefois, intervient ici une considération nouvelle. En règle générale, et bien que les différences soient très inégalement marquées pour les divers aminoacides, ceux de ces derniers qui appartiennent à la série *d* subissent une dégradation moins rapide que leurs correspondants de la série *l*, parfois même le représentant de la série *d* est à peine touché. C'est là un fait qu'ont mis en évidence de nombreuses recherches portant sur la plupart des acides aminés connus et dont les conclusions sont fondées, soit sur la grandeur du rejet en nature, soit sur l'intensité de la transformation en urée (*).

Mais alors, si la dégradation des représentants de la série *d* est beaucoup plus lente que ceux de la série *l*, les premiers circuleront dans le sang plus longtemps et à concentration plus élevée ; et si, comme le pense TERROINE, toute ammoniurie dépend précisément du taux de N aminé du sang circulant, l'administration d'un corps de la série *d* devra provoquer à la fois une hyperammoniurie et une hyperaminoacidurie beaucoup plus marquées que celles provoquées par l'octroi de son antipode optique naturel. Et c'est ce que nous nous sommes proposé d'examiner.

Au total :

Au cours d'un régime déterminé et restant constant, administrer tantôt un acide aminé naturel, tantôt son antipode et rechercher comment se comportent l'ammoniurie et l'aminoacidurie afin de voir si les variations de rejets de N aminé et d'ammoniac se font simultanément et dans le même sens, les premières conditionnant les secondes ;

Tel est l'objet de ce dernier chapitre relatif aux causes de l'ammoniurie.

§ 2. *TECHNIQUE.*

1° **Marche des essais.** — Les animaux sont soumis à un régime privé de protéines par l'octroi d'une nourriture amylacée un certain temps avant le début des mesures, jusqu'à atteinte du niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique ; ce régime est alors continué pendant toute la durée des essais. L'expérience est séparée en 4 périodes de 5 à 6 jours : la première et la dernière servent de témoin, la deuxième comporte l'adjonction au régime de base d'un amino-

(*) Un exposé complet de cette question se trouve pp. 32 et suiv. dans l'ouvrage de TERROINE (E. F.). Le métabolisme de l'azote. *** Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédiaire. Fasc. 1. *Les Presses Universitaires de France*, Paris.

acide, la troisième l'addition à la ration du même acide aminé, mais d'activité optique inverse. La récolte des urines est effectuée quotidiennement et les déterminations nécessaires faites tous les deux jours (à l'exception du dosage de l'azote ammoniacal fait chaque jour). Notons que nous avons dû écourter la dernière période, les animaux ne pouvant supporter plus longtemps et sans dommage le régime auquel ils sont soumis.

2° **Choix des animaux.** — La nécessité de soumettre à une observation de longue durée un nombre assez grand de sujets nous a imposé l'emploi du Rat qui, d'autre part, se prête admirablement bien à ce genre d'étude en raison de la facilité avec laquelle il ingère durant un temps relativement long une alimentation strictement glucidique. Les animaux sur lesquels portent nos essais sont en général des adultes et le poids des sujets varie entre 125 et 235 g.

3° **Produits administrés.** — Notre but étant de provoquer un rejet supplémentaire d'azote et de comparer dans les différentes périodes d'administration d'acides aminés naturels ou des antipodes optiques, la répartition des produits excrémentitiels du seul catabolisme protidique, nous n'avons pas tenu compte de la quantité d'aminoacide offerte au sujet. Le corps étudié est simplement mélangé à la ration quotidienne, qui couvre très largement les besoins énergétiques de l'animal expérimenté. Dans la deuxième période nous avons administré l'inverse optique de l'acide aminé naturel, lequel a été offert au cours de la période suivante. Les corps étudiés sont des produits Hoffmann-Laroche. Les circonstances actuelles ne nous ayant pas permis d'obtenir dans le commerce ou de fabriquer au laboratoire tous les antipodes optiques désirés, nous avons dû borner nos investigations à l'étude de 3 acides aminés seulement, à savoir :

L'alanine naturelle	l (+)	et son	inverse optique	d (—)
La valine	l (+)	—	—	d (—)
La phénylalanine	l (—)	—	—	d (+)

§ 3. *RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.*

Les résultats expérimentaux, ramenés aux moyennes quotidiennes de chaque période, sont réunis dans les tableaux I, II et III. Les poids des sujets sont exprimés en g., les valeurs des différentes formes de N en mg. Ces résultats ne suscitent en eux-mêmes aucune oservation.

§ 4. *DISCUSSION DES RÉSULTATS.*

Pour tirer plus aisément, des constatations faites, les conclusions qui doivent s'en dégager, nous avons procédé, à partir des données expérimentales contenues dans les tableaux I, II et III, aux déterminations suivantes :

— Pour chacupn des déchets du catabolisme protidique (urée, N aminé, NH_3) et pour leur somme, à l'évaluation de leur

moyenne dans les pré- et postpériodes témoin ; ensuite, à l'évaluation de ce qui provient, pour chacun des déchets et pour leur somme, de l'acide aminé catabolisé, ceci par différence entre l'excretum total de chaque déchet lors de la période d'ingestion de l'acide aminé et l'excretum correspondant dans la période témoin ;

— A partir des excreta relevant en propre du catabolisme de chaque acide aminé étudié ainsi déterminés, nous avons calculé les trois coefficients [oxydation protidique, aminoacidurie, ammoniurie] exprimant ledit catabolisme ; ainsi, pour tout acide aminé, nous serons renseigné à la fois sur l'intensité de sa dégradation complète par le coefficient d'oxydation protidique et sur la répartition de ses déchets par l'ensemble des coefficients.

Toutes les données ainsi calculées sont réunies dans le tableau IV.

TABLEAU I. — *Catabolisme des formes* d *et* l *de l'alanine.*

Jours	Périodes	Poids	N urinaire total	N urée	N NH_3	N aminé	N du catabolisme protidique
			Rat N° 1 ♂.				
12 au 17	Prépériode	180–175	38,35	13,85	3,90	1,80	19,55
18 au 23	Alanine d (—)	175–168	60,85	28,80	8,45	4,55	41,80
24 au 29	Alanine l (+)	155–145	52,15	29,90	3,20	2,26	35,36
30 au 3	Postpériode	145–145	29,90	10,50	3,20	1,70	15,40
			Rat N° 2 ♀.				
26 au 30	Prépériode	145–142	36,00	15,45	1,95	1,95	19,35
1 au 5	Alanine d (—)	140–140	45,50	19,70	4,80	4,45	28,95
6 au 10	Alanine l (+)	130–120	50,88	26,60	3,80	2,13	32,53
					—		
			Rat N° 3 ♀.				
26 au 30	Prépériode	125–118	29,40	12,60	1,75	1,62	15,97
1 au 5	Alanine d (—)	110–110	41,70	18,15	4,80	4,83	27,78
6 au 10	Alanine l (+)	105– 95	44,60	27,22	3,05	1,90	32,17
11 au 15	Postpériode	95– 80	27,10	12,70	2,90	1,76	17,36
			Rat N° 4 ♂.				
12 au 17	Prépériode	165–150	31,65	15,45	3,15	1,75	20,35
18 au 23	Alanine d (—)	150–140	44,60	19,60	7,65	3,38	30,63
24 au 29	Alanine l (+)	130–130	46,20	26,75	3,90	1,92	32,57

TABLEAU II. — *Catabolisme des formes* d *et* l *de la valine.*

Jours	Périodes	Poids	N urinaire total	N urée	N NH_3	N aminé	N du catabolisme protidique
			Rat N° 5 ♂.				
13 au 18	Prépériode	195-185	36,40	13,05	3,00	1,90	17,95
19 au 24	Valine d (—)	180-170	45,35	18,20	4,40	8,00	30,60
25 au 30	Valine l (+)	165-148	49,65	26,70	2,95	2,20	31,85
1 au 4	Postpériode	150-150	35,15	14,65	2,80	1,90	19,35
			Rat N° 6 ♂.				
13 au 18	Prépériode	235-220	40,40	21,40	3,40	2,55	27,35
19 au 24	Valine d (—)	220-208	52,60	21,65	5,25	9,20	36,10
25 au 30	Valine l (+)	210-198	45,65	25,20	2,10	1,90	29,20
1 au 4	Postpériode	195-185	34,15	12,40	2,20	1,50	16,10
			Rat N° 7 ♂.				
13 au 18	Prépériode	200-185	45,50	14,80	3,00	2,30	20,10
19 au 24	Valine d (—)	185-173	43,00	17,00	5,00	5,55	27,50
25 au 30	Valine l (+)	170-152	39,40	19,80	2,35	1,65	23,80
1 au 4	Postpériode	152-145	32,35	12,50	2,20	1,45	16,15
			Rat N° 8 ♀.				
13 au 18	Prépériode	155-147	33,85	13,85	2,65	1,75	18,25
19 au 24	Valine d (—)	147-140	47,70	15,95	3,70	9,20	28,85
25 au 30	Valine l (+)	135-125	49,90	28,80	2,85	1,90	33,55
1 au 4	Postpériode	125-120	36,25	16,00	2,88	1,90	20,78

TABLEAU III. — *Catabolisme des formes* d *et* l *de la phénylalanine.*

Jours	Périodes	Poids	N urinaire total	N urée	N NH_3	N aminé	N du catabolisme protidique
			Rat N° 9 ♂.				
18 au 23	Prépériode	135-130	44,35	18,10	4,56	1,30	23,96
24 au 1	Phénylalanine d (+)	130-120	49,70	23,20	6,60	7,00	36,80
2 au 8	Phénylalanine l (—)	110-110	101,0	21,65	7,33	3,76	32,74
9 au 13	Postpériode	110-105	29,50	11,20	2,90	1,47	15,57
			Rat N° 10 ♀.				
18 au 23	Prépériode	160-160	41,00	15,15	4,56	1,31	21,02
24 au 1	Phénylalanine d (+)	155-150	47,35	10,52	7,80	5,00	23,29
2 au 6	Phénylalanine l (—)	148-150	70,05	38,40	8,23	3,55	50,18
7 au 12	Postpériode	150-135	35,50	13,22	3,50	1,60	18,32
			Rat N° 11 ♂.				
18 au 23	Prépériode	165-160	48,66	19,71	6,55	2,30	28,56
24 au 1	Phénylalanine d (+)	160-153	55,33	13,47	7,87	6,00	27,34
2 au 6	Phénylalanine l (—)	140-142	67,25	42,95	7,30	2,41	52,66
7 au 12	Postpériode	145-145	36,33	13,56	3,25	1,87	18,68

1° Dégradation totale comparée des antipodes optiques. — Si, avant de passer à l'examen de la question qui fait l'objet immédiat de la recherche, on envisage l'aptitude comparée à la dégradation totale des antipodes étudiés, on note :

— En ce qui regarde l'alanine, une supériorité très nette de *l* (+) sur *d* (—), le coefficient d'oxydation protidique étant, en moyenne, de 90 pour la première et n'atteignant que 50 pour la seconde ; constatation de même sens que celles antérieurement faites mais indiquant toutefois une différence plus marquée qu'il n'est habituellement admis ; il est possible que la réalité soit ici serrée de plus près par suite de l'étude faite au niveau de la D.A.E.S. et non, comme cela a été fait le plus fréquemment, au cours de l'inanition ou de l'alimentation protéique ;

— En ce qui regarde la valine, même phénomène, mais beaucoup plus accentué encore, le coefficient d'oxydation protidique étant de 98 avec *l* (+) et 29 avec *d* (—) ; nous pouvons donc avaliser sans hésitation l'affirmation de Snyder et Corley [11] d'après laquelle la *l* (+) valine accroît N uréique en quantité égale à N aminé introduit ; en revanche, nous ne pouvons pas suivre ces mêmes auteurs lorsqu'ils déclarent que la forme *d* (—) ne paraît subir aucune désamination ; pour être très médiocre, la dégradation de la *d* (—) valine n'en est pas moins certaine ;

— En ce qui regarde la phénylalanine, nos résultats ne sont pas suffisammnet cohérents pour dégager une conclusion quelconque.

2° Le parallélisme de l'aminoacidurie et de l'ammoniurie. — Les données réunies dans le tableau IV répondent avec une remarquable précision à la question posée.

Si l'on prend tout d'abord les formes naturelles des trois acides aminés pour les comparer entre elles, ces formes étant inégalement attaquées dans l'organisme, on constate, comme le montrent les moyennes ci-dessous des deux coefficients, un parallélisme complet entre les deux conséquences de l'administration de ces corps.

Valeurs moyennes de tous les essais.

	l (+) alanine	*l* (+) valine	*l* (—) phénylalanine
Coefficient d'aminoacidurie....	1,6	0,7	8,7
Coefficient d'ammoniurie.....	6,1	0,2	17,4

S'il y a à peine rejet d'aminoacide, l'ammoniurie est presque nulle (valine) ; s'il y a rejet médiocre de N aminé, il y a médiocre ammoniurie (alanine) ; s'il y a excrétion importante de N aminé, il y a ascension marquée de la participation ammoniacale aux déchets (phénylalanine).

TABLEAU IV. — *Catabolisme comparé des formes*

		Alanine			
		Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4
N urée	Moy. des pré- et postpériodes..	12,15	15,45	12,65	15,4
	Forme l	29,90	26,60	27,22	26,7
	Forme d	28,80	19,7	18,15	19,6
	Différence avec l	+17,75	+11,16	+14,57	+11,3
	Diflérence avec d	+16,65	+ 4,25	+ 5,50	+ 4,1
N aminé	Moy. des pré- et postpériodes..	1,75	1,95	1,69	1,7
	Forme l	2,26	2,13	1,90	1,9
	Forme d	4,55	4,45	4,83	3,3
	Différence avec l	+ 0,51	+ 0,18	+ 0,21	+ 0,1
	Différence avec d	+ 2,80	+ 2,48	+ 3,14	+ 1,6
N de NH_3	Moy. des pré- et postpériodes..	3,55	1,95	2,32	3,1
	Forme l	3,20	3,80	3,05	3,9
	Forme d	8,45	4,80	4,80	7,6
	Différence avec l	— 0,35	+ 1,85	+ 0,73	+ 0,7
	Différence avec d	+ 4,90	+ 2,85	+ 2,48	+ 4,5
N du catabolisme protidique total	Moy. des pré- et postpériodes..	17,45	19,35	16,66	20,3
	Forme l	35,36	32,53	32,17	32,5
	Forme d	41,80	28,95	27,78	30,6
	Différence avec l	+17,91	+13,18	+15,51	+12,2
	Différence avec d	+24,35	+ 9,58	+11,12	+10,2
Coefficient d'oxydation protidique	Forme l	99,1	84,6	93,9	92,6
	Forme d	68,3	44,3	49,4	40,4
Coefficient d'amino-acidurie	Forme l	2,8	1,3	1,3	1,2
	Forme d	11,5	25,8	28,2	15,6
Coefficient d'ammo-niurie	Forme l	0	14,0	4,6	6,1
	Forme d	20,1	29,7	22,3	43,8

l *de l'alanine, de la valine et de la phénylalanine.*

Valine				Phénylalanine		
Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8	Rat 9	Rat 10	Rat 11
13,85	16,90	13,65	14,9	14,65	13,22	21,68
26,70	25,20	19,80	28,8	21,65	38,40	42,95
18,20	21,65	17,0	15,95	23,20	10,52	13,47
12,85	+ 8,30	+ 6,15	+13,90	+ 7,0	+25,2	+21,27
4,35	+ 4,75	+ 3,35	+ 1,05	+ 8,55	— 2,7	— 8,21
1,90	2,0	1,85	1,8	1,38	1,45	2,08
2,20	1,9	1,65	1,9	3,76	3,55	2,41
8,00	9,2	5,50	9,2	7,00	5,0	6,0
0,3	— 0,1	— 0,2	+ 0,1	+ 2,38	+ 2,1	+ 0,33
6,1	+ 7,2	+ 3,65	+ 7,4	+ 5,60	+ 3,55	+ 3,92
2,90	2,8	2,6	2,75	3,73	3,5	4,9
2,95	2,1	2,35	2,85	7,33	8,23	7,3
4,40	5,25	5,0	3,70	6 60	7,80	7,87
0,05	— 0,7	— 0,25	+ 0,1	+ 3,60	+ 4,73	+ 2,4
1,5	+ 2,45	+ 2,4	+ 0,95	+ 2,37	+ 4,30	+ 2,97
18,65	21,7	18,1	19,55	19,76	18,17	28,66
31,85	29,2	23,8	33,55	32,74	50,18	52,66
30,60	36,1	27,5	28,85	36,80	23,29	27,34
13,2	+ 7,5	+ 5,7	+14,0	+12,98	+32,01	+24,0
11,95	+14,4	+ 9,4	+ 9,3	+17,04	+ 5,12	— 1,32
93,2	100	100	99,2	54,0	78,7	88,6
36,4	32,9	35,6	11,2	50,1	—	—
2,2	0	0	0,7	18,3	6,5	1,3
51,0	50,0	38,8	79,5	32,8	69,3	—
0,3	0	0	0,7	27,7	14,7	10,0
12,5	17,0	25,5	10,2	13,9	83,7	—

Les résultats ne sont pas plus probants si l'on compare, pour chaque acide aminé, les deux antipodes ; simplement les différences sont beaucoup plus amples ainsi qu'en témoignent les moyennes rapportées ci-dessous :

	Forme l		Forme d	
	Coefficient d'amino-acidurie	Coefficient d'ammo-niurie	Coefficient d'amino-acidurie	Coefficient d'ammo-niurie
	—	—	—	—
Alanine	1,6	6,1	20,2	28,9
Valine	0,7	0,2	54,8	16,2
Phénylalanine ..... (moyennes des rats 9 et 10 seulement)	12,4	21,2	51,0	48,8

Aucune hésitation n'est donc possible. Dans tous les cas, l'antipode optique, beaucoup moins attaqué que le composé naturel, laisse échapper une proportion plus élevée sans changement ; dans tous les cas, son catabolisme aboutit à une participation beaucoup plus importante de l'ammoniac à l'ensemble des déchets. Certains faits, individuellement constatés, renforceraient encore, s'il en était besoin, les conclusions qui se dégagent des observations d'ensemble : on notera, par exemple, que dans 2 des 4 essais portant sur la *l* (+) valine, il y a eu chute très légère de l'excrétion d'aminoacides (rats 6 et 7) ; or, simultanément, il y a diminution de l'ammoniurie.

Ainsi, dans les circonstances présentes, aucune modification d'équilibre entre générateurs d'acides et de bases ne vient inciter l'organisme à fabriquer de l'ammoniac pour lier un excès d'acide et, néanmoins, il en rejette des quantités variables. Pourquoi le fait-il ? Tout simplement parce que, lorsqu'il reçoit plus de générateurs à l'état de N aminé — qu'il s'agisse de différences entre acides aminés naturels ou entre un acide aminé et son antipode optique — le rein fabriquera plus d'ammoniac tout en se montrant perméable à une plus grande quantité de N aminé.

3° **Le mécanisme de l'uréogenèse et l'évolution du radical** α NH_2. — C'est un problème longuement débattu que celui de la nécessité d'une apparition intermédiaire d'ammoniac au cours des processus qui conduisent les acides aminés à l'urée. Terroine [12], qui en a discuté les termes avec une grande rigueur, aboutit à déclarer que, si on mettait en doute les résulats des expériences de Bornstein [1] décelant une hyperammoniémie rapide après injection d'acides aminés et de Bornstein et Roese [2] faisant apparaître de l'ammoniac par perfusion hépatique d'un liquide contenant des acides aminés, ou n'aurait absolu-

ment aucune preuve d'un passage obligé par l'ammoniac pour se rendre à l'urée. Il n'est pas impossibe qu'une étude plus serrée du catabolisme des acides aminés de la série *d* soit en mesure de renforcer cette preuve.

Il paraît certain, en effet, que les processus aboutissant à l'urée ne peuvent pas être identiques, dans la totalité de leur déroulement, pour les acides aminés naturels et pour leurs antipodes optiques.

Tout en ne se cachant pas ce qu'il reste encore d'hypothétique dans les doctrines formulées, on peut, à l'heure actuelle, donner une représentation provisoire satisfaisante de l'uréogenèse des aminoacides de la série *l*, en faisant rejoindre les vues de Braunstein et Kritzmann [3] sur la transamination, de von Euler, Adler, Gunther et Das [5] sur la désamination de l'acide glutamique, de Leuthardt [9] sur le rôle de la glutamine et la transamidation, de Krebs et Henseleit [8] sur l'intervention de l'ornithine et de la critulline dans l'uréogenèse. On aboutirait ainsi à la chaine suivante :

l. aminoacide —(transamination sur ac. cétoglutarique)→ ac. glutamique

—(action de la glutamico-apodéhydrase)→ NH_3 —(+ ac. glutamique)→ glutamine

—(transamidation sur carbamino-ornithine)→ citrulline —(seconde transamidation)→ arginine

—(action de l'arginase)→ urée.

Un tel mécanisme peut ne jamais comporter l'apparition de NH_3, celui-ci étant saisi *in situ* pour donner aussitôt de la glutamine — ou se fixer directement sur la carbaminoornithine — à moins même qu'il ne se forme point et qu'il y ait un transfert direct du radical α NH_2 d'une molécule d'acide glutamique à l'ω carboxyle d'une autre molécule.

Mais un enchaînement de cette nature ne peut certainement pas avoir le même point de départ pour les *d* aminoacides puisque, s'ils ne s'entendent pas sur l'étendue des corps auxquels s'applique la transamination, Braunstein et Kritzmann [3] d'une part, Cohen [4] de l'autre, s'accordent parfaitement pour reconnaître que la transamination ne s'exerce rigoureusement pas sur les corps de la série *d*.

Pour ces derniers, se fondant sur les faits connus, on peut

penser qu'il y aurait séparation du radical α NH_2 par la *d.* oxydésaminase du rein. Mais, comme l'uréogenèse ne peut pas se faire dans le rein, il faut donc que ce groupement NH_2 soit transporté au foie. Ne l'est-il pas précisément à l'état d'ammoniac ?

Certes, ici encore, on peut concevoir une formation intermédiaire de glutamine qui serait l'agent de transport et irait se rattacher à la chaîne des processus uréogénétiques au moment de la transamidation. La mise en évidence, par Krebs [7], d'une glutaminase dans le tissu rénal, capable de réaliser *in vitro* la synthèse de glutamine aux dépens d'acide glutamique et d'ammoniac peut apporter un sérieux appui à cette manière de voir. Mais les observations faites *in vivo* ne paraissent pas de nature à permettre de penser que, dans l'organisme vivant, l'action de la glutaminase rénale s'exerce dans le sens d'une synthèse. Tous les faits mis en évidence par Polonovski et ses collaborateurs — libération d'ammoniac au cours de la traversée rénale à partir d'une forme dissimulée dans le torrent circulatoire ; renforcement des différences de concentration en ammoniac entre veine et artères rénales par injection d'acides aminés — conduisent à penser que le rein n'est pas un dissimulateur d'ammoniac mais, bien au contraire, un révélateur. Et, s'il en est ainsi, c'est sous forme d'ammoniac que le groupement NH_2, détaché des *d* aminoacides dans le rein, sera conduit au foie.

Quoi qu'il en soit, une nouvelle étude des étapes de l'uréogenèse des acides aminés de la série *d* doit pouvoir permettre de nouveaux progrès dans la connaissance de la sucession des opérations qui conduisent à l'urée. En effet, il y a, dans ce cas, un transport obligatoire d'une forme apparente (sel ammoniacal) ou dissimulée (glutamique ou tout autre) du rein vers le foie. Une telle forme, insaisissable si elle apparaît dans le cas des *l* aminoacides, parce que tout se passe vraisemblablement en un même lieu, au moins après la transamination, doit au contraire être saisie dans le cas des *d* aminoacides par l'examen du sang issu de la veine rénale. C'est un tel examen que notre laboratoire se propose de reprendre dès qu'il en aura le moyen.

Il est, d'autre part, possible de donner une explication plausible des différences d'intensité de dégradation des formes *l* et *d*. D'une part, la désamination des premières relève à la fois de la désaminase rénale, quoique pour peu il est vrai, et de la transamination tandis que les secondes n'ont affaire qu'à la désaminase. D'autre part, les études de Cohen [4] ont montré que

la transamination était un processus très rapide. Pour le muscle de Pigeon, le Q transamination est beaucoup plus élevé que le Q O_2, 200 fois pour la réaction :

ac. *l* (+) glutamique + ac. oxalacétique $\rightleftarrows$ ac. cétoglutarique + ac. l (—) aspartique. Pour cette double raison, on peut ainsi comprendre que les *l* aminoacides iront rapidement et presque totalement à l'urée tandis que les *d* ne s'y rendront que lentement et incomplètement.

Conclusions.

1. Administrés au cours d'un régime glucidique strict amenant les animaux au minimum de D.A.E.S., les formes *d* de l'alanine et de la valine sont beaucoup moins attaquées que les formes *l*, l'uréogenèse atteint respectivement 50 et 90 p. 100 dans le cas de l'alanine, 28 et 92 p. 100 dans celui de la valine.

2. Tout aussi bien si l'on compare entre elles les formes naturelles de l'alanine, de la valine et de la phénylalanine, dont l'intensité de décomposition globale est assez différente, que si l'on compare chacun de ces acides aminés avce son antipode optique, on constate toujours un parallélisme complet entre les variations d'ammoniurie et d'aminoacidémie que leur administration provoque.

3. L'uréogenèse des *d*-aminoacides ne peut comporter un processus initial identique à celui des *l*-aminoacides puisque, seuls, ces derniers peuvent être transaminés. Il est donc vraisemblable que le catabolisme de la fraction azotée des *d*-aminoacides commence par une oxydésamination dans le rein et se poursuit dans le foie par uréification d'une forme de transport de l'ammoniac. La nature de cette forme — sel ammoniacal, glutamine ou autre — reste à préciser.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Bornstein (A.). — *B. Z.*, 1929, **212**, 137-148.
2. Bornstein (A.) und Roese (H. F.). — *B. Z.*, 1929, **212**, 127-136.
3. Braunstein (A. E.) und Kritzmann (M. G.). — *Nature*, 1937, **140**, 503-504 ; *Enzymologia*, 1937, **2**, 129-146 ; 1939, **7**, 25-52 ; *Bioch. J.*, 1939, **43**, 609-610 ; *Nature*, 1939, **143**, 603-604.
4. Cohen (P. P.). — *Bioch. J.*, 1939, **33**, 1478-1487 ; *J. of biol. Chem.*, 1940, **136**, 565-584, 585-601.
5. von Euler (H.), Adler (E.), Gunther (G.) und Das (N. B.). — *Z. f. physiol. Chem.*, 1938, **254**, 61-103.

6. Krebs (H. A.). — *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 1744-1748 ; *Z. f. physiol Chem.*, 1933, **217**, 191-227, **218**, 157-159 ; *Bioch. J.*, 1935, **29**, 1620-1644 ; *Ann. Rev. of Bioch.*, 1936, **5**, 247-270.
7. Krebs (H. A.). — *Bioch. J.*, 1935, **29**, 1951-1969. .
8. Krebs (H. A.) und Henseleit (K.). — *Z. f. physiol. Chem.*, 1932, **210**, 33-66 ; *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 757-759, 1137-1139.
9. Leuthardt (F.). — *Z. f. physiol., Chem.*, 1938, **252**, 238-260.
10. Polonovski (M.), Boulanger (P.) et Bizard (G.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1934, **198**, 1815-1817.
11. Snyder (F. H.) and Corley (R. C.). — *J. of biol. Chem.*, 1938, **122**, 491-496.
12. Terroine (E. F.). Le métabolisme de l'azote ''' Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, Synthèse, Métabolisme intermédiaire. Fasc. 2. *Les Presses Universitaires de France*, Paris.
13. Wurmser (R.) et Filitti-Wurmser (S). — *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **123**, 457-476.

QUATRIÈME PARTIE.

La part de l'ammoniac dans la régulation de la neutralité.

Qu'à l'ammoniac soit confié un rôle de premier plan dans le jeu des mécanismes régulateurs de neutralité, cela ne fait aucun doute. Mais que sa production soit le seul processus mis en œuvre par l'organisme pour lutter contre toute menace acide d'où qu'elle vienne et quelle qu'en soit la forme, cela paraît peu vraisemblable et de multiples faits tendent à montrer l'intervention de bases fixes. Quelle est, dans cette lutte, la part prise par l'ammoniac ? C'est ce que nous avons cherché à connaître dans deux cas : lors d'une surcharge acide de l'organisme d'origine exogène (prépondérance alimentaire marquée des générateurs d'acides sur les générateurs de bases ou administration directe d'acide) ; lors de la production acide endogène importante qu'entraîne l'exécution rapide d'un fort travail musculaire.

CHAPITRE I.

ROLE RESPECTIF DE L'AMMONIAC ET DES BASES FIXES DANS LA LUTTE CONTRE LA SURCHARGE ACIDE DE L'ORGANISME.

§ 1. *OBJET DU TRAVAIL.*

D'un ample exposé et d'une longue discussion sur la nature des facteurs déterminant le taux de l'ammoniurie — exposé et discussion qu'il est parfaitement inutile de reprendre ici — TERROINE [6] dégage les faits essentiels suivants :

— d'une part, les variations du pH urinaire ne suivent nullement celles de l'ammoniurie ; et ce sont essentiellement aux travaux de HUBBARD et de ses collaborateurs (*) et de POLONOVSKI et de ses élèves (*) que nous devons cette donnée ;

— d'autre part, en face d'une stabilité relative de l'ammoniurie, des variations importantes d'acidité totale de l'urine peuvent être enregistrées et cela vraisemblablement par suite d'une intervention variable des bases fixes ; et c'est surtout aux recherches de GOIFFON (*) que l'on doit cette constatation.

TERROINE [6] en conclut que si « la production de NH_3 joue un rôle essentiel dans la régulation de neutralité de l'organisme, elle n'est certainement pas seule en cause... Il paraît certain qu'à toute menace d'intoxication acide, l'organisme oppose une défense à laquelle NH_3 n'est pas seule à participer mais qui comporte aussi l'intervention des bases fixes dans une mesure qu'il est encore difficile de préciser... D'autres facteurs que le rapport acido-basique des ingesta, et très vraisemblablement avant tout les disponibilités en ions Na et K, entrent donc certainement en ligne de compte pour régler la grandeur de l'excrétion ammoniacale ».

Mais, s'il en est ainsi, s'impose la reprise d'une étude qui, au lieu de n'envisager, comme jusqu'à présent, qu'une partie des facteurs intervenant dans la régulation de neutralité les sou-

(*) On trouvera toutes les indications bibliographiques dans l'ouvrage de TERROINE [6].

mette tous, simultanément, à un examen d'ensemble et cela en même temps que sera établie la double conséquence possible de leur entrée en action par la considération de l'acidité totale et du pH de l'urine. C'est cette étude, complément indispensable de celles antérieurement faites, que nous nous sommes proposé d'entreprendre.

Au total :

Apporter une forte surcharge acide à un organisme, soit en modifiant dans son alimentation la répartition entre générateurs d'acides et générateurs de bases, soit en introduisant de plus ou moins fortes doses d'acide en nature au cours d'un régime alimentaire invariable ;

Enregistrer les variations ainsi provoquées dans les excrétions de NH_3, Na, K et Ca, l'acidité totale et le pH de l'urine ;

Ceci afin de déterminer la part prise par chacune des bases et tout particulièrement par l'ammoniac à la régulation de la neutralité ;

Tel est l'objet de la présente investigation.

§ 2. *TECHNIQUE.*

1° **Marche générale des essais.** — La technique est celle habituellement employée pour les études de cette nature. Les animaux (Rats) sont d'abord soumis au régime glucidique strict les amenant au niveau minimum de la dépense azotée endogène spécifique ; toutefois l'alimentation offerte est rigoureusement privée de sels minéraux. La fécule de pomme de terre utilisée est, au préalable, mise en suspension dans l'eau, traitée par un léger excès d'acide chlorhydrique, essorée et lavée plusieurs fois de suite jusqu'à disparition de toute trace de chlorure, enfin, elle est séchée. Ceci à seule fin d'éliminer les sels minéraux que l'on rencontre dans la fécule, surtout à l'état de phosphates.

Une première période d'examen a lieu au niveau de la D. A. E. S. ; vient ensuite la période fondamentale qui est caractérisée :

— ou bien par la substitution au régime glucidique d'une alimentation constituée uniquement par de la caséine gonflée dans l'eau, matière qui, par son phosphore et son soufre, augmente considérablement l'apport de générateurs acides ;

— ou bien par l'addition au régime glucidique d'une certaine quantité de HCl, ceci étant fait en deux étapes, une première où l'octroi d'acide est médiocre, une seconde où elle est plus élevée.

L'examen est poursuivi quelques jours après qu'a cessé toute administration d'acide. Pendant ce temps, on fait les récoltes et les déterminations nécessaires.

2° **Récoltes.** — Les urines sont chaque jour soigneusement recueillies, les cages des animaux sont lavées et rincées à l'eau neutre et les

premières eaux de lavage réunies aux urines collectées avec les procédés habituels de conservation. Tous les deux jours les urines récoltées quotidiennement sont mélangées, amenées à un volume connu (150 cm³) et analysées.

3° **Dosages.** — Détermination de l'acidité de titration : Celle-ci est exprimée en cm³ de NaOH N/10 nécessaires à la neutralisation de la totalité du volume urinaire en présence de phénolphtaléine.

N total : Microkjeldahl et distillation de NH_3 dans l'appareil Parnas-Wagner.

NH_3 : Méthode de Fontès-Yovanovitch.

Dosages du Ca, K, Na. — Vu la faible concentration de ces 3 éléments dans l'urine d'un animal aussi petit que le Rat, nous avons dû, pour la pratique de tels dosages, réduire la quantité d'urine à un volume plus faible, en milieu chlorhydrique. L'urine est ainsi amenée d'un volume de 110-100 cm³ à 10 cm³ par simple ébullition. Le liquide concentré contient alors des matières humiques dont on se débarrasse par centrifugation. Les dosages suivants sont alors effectués sur un filtrat limpide qui ne doit pas se troubler lorsqu'il séjourne à la glacière durant quelques heures.

Dosage du Ca. — La technique adoptée est celle de Guillaumin [**2**]. Le calcium est précipité à l'état d'oxalate, qui, après lavages répétés est isolé et titré par manganimétrie.

Dosage du K. — Nous avons utilisé la technique de Leulier [**4**]. Le potassium est précipité sous forme de cobaltinitrite double de Na et de K insoluble. Un dosage des nitrites libérés du complexe par hydrolyse permet d'en déduire la quantité de K contenu dans une prise connue.

Une remarque capitale s'impose lorsqu'on dose K dans un liquide biologique susceptible de contenir des sels ammoniacaux. Ceux-ci précipitent aussi sous forme insoluble à côté de cobaltinitrite double de K et de Na ; il convient donc de les éliminer. A cet effet la prise d'urine concentrée (1 à 2 cm³) est placée dans une capsule en verre Pyrex de 20 cm³, quelques gouttes d'une solution à 20 p. 100 de NaOH pure sont ajoutées en présence de quelques gouttes de phénolphtaléine jusqu'à coloration rouge. Le liquide est alors évaporé à sec au bain-marie bouillant et le résidu repris avec 2 cm³ d'eau bidistillée. On ajoute alors HCl dilué jusqu'à retour à pH = 7 en présence de bleu de bromothymol. On étend alors à un volume connu (5 cm³) après avoir soigneusement et à plusieurs reprises lavé la capsule à l'eau bidistillée. Le tout est placé dans un tube de centrifugeuse et on centrifuge 5 minutes à 3000 tours afin de séparer les matières humiques qui ont pu encore précipiter durant l'évaporation. On prend alors un volume connu du filtrat clair que l'on traite suivant la méthode précitée.

Dosage du Na. — La technique utilisée dérive de celle de Dreguss [**1**]. Alors que cet auteur utilise comme réactif précipitant le Na, l'acétate d'uranyle et de zinc, nous avons employé le réactif de Kahane [**3**] où l'acéate de zinc est remplacé par l'acétate de magnésium. Le principe de cette détermination consiste à précipiter l'ion Na^+ sous forme d'acétate triple d'uranyle, de magnésium et de sodium de formule :

$$3(CH_3CO_2)_2UO_2 + (CH_3CO_2)_2Mg + CH_3CO_2Na,\ 8\ H_2O$$

lequel est pesé ou décomposé par un volume connu d'une solution titrée de soude N/10.

On procède comme suit : dans un tube à essai Pyrex marqué d'un trait de repère à 5 cm³, mettre 0,5 cm³ d'urine concentrée (voir plus haut). Ajouter 1 cm³ d'eau bidistillée et 3 cm³ d'une solution alcoolique d'acétate de Mg (10 g. d'acétate de Mg dissous dans 200 cm³ d'alcool à 95°). Placer 15 minutes au bain-marie à 80°. (Les phosphates urinaires précipitent). Refroidir. Compléter au trait avec de l'alcool à 95°. Agiter. Filtrer.

Au cas où les phosphates ne seraient pas complètement éliminés, répéter l'opération une ou 2 fois. Il est nécessaire en effet de ne plus avoir d'ions $PO_4^{\equiv}$ car, en présence de sels d'uranyle, ils donnent un précipité de phosphate d'uranyle insoluble. Mettre ensuite dans un tube de centrifugeuse très propre 1,5 - 2 cm³ du filtrat puis 1,5 - 2 cm³ du réactif de Kahane. Agiter. Un précipité cristallin ne tarde pas à se former; dans le cas contraire, frotter quelque temps la paroi interne du tube avec un agitateur. Attendre alors 1 à 2 heures. Centrifuger 3 minutes. Aspirer le liquide surnageant à l'aide d'un siphon d'Ambard, puis mettre le précipité en suspension dans quelques cm³ d'une solution alcoolique saturée de sel de Streng légèrement acétique ; laver en même temps les parois internes du tube et centrifuger. Répéter une fois l'opération, puis remplacer la solution alcoolique acétique par une solution identique mais neutre. Laver ainsi encore 2 fois. Enfin dissoudre le précipité cristallin dans quelques cm³ d'eau bidistillée, privée de CO_2 par ébullition et refroidie. Verser le tout après dissolution dans un bécher de 100 cm³, laver plusieurs fois le tube, ajouter les eaux de lavage au liquide à titrer, de façon que le volume final soit de 30 à 40 cm³. Verser aussitôt NaOH N/10 au moyen d'une microburette jusqu'à virage au rouge de la phénolphtaléine ajoutée. Soit n cm³ le volume de NaOH versé, le taux du sodium de la prise est :

$$n \times 0{,}243$$

Un dosage à blanc est nécessaire, soit n' le nombre de cm³ de soude N/10 versés, la quantité réelle de Na contenu dans le prise est :

$$(n - n') \times 0{,}243$$

Notons que, en ce qui concerne les dosages de Na et de K, les essais sont effectués en double.

4° **Détermination du pH urinaire.** — Nous avons employé une méthode potentiométrique utilisant l'électrode à quinhydrone avec une électrode au calomel comme élément de comparaison. Le potentiomètre et le galvanomètre livrés par les Etablissements Chauvin-Arnoux nous permettant de déceler facilement une différence de potentiel de 1/5 de millivolt, nos mesures ont donc été effectuées à 0,01 près. Nous avons opéré à la température de 15° ; le liquide de jonction était une solution de KCl saturée, dans tous les cas l'équilibre s'est établi rapidement (moins de une minute). L'électrode de platine était flambée avant chaque opération. Rappelons que l'électrode à quinhydrone est remarquablement précise à condition d'opérer comme nous avons fait et en évitant en outre :

1° de mesurer des pH > 8,5 ;
2° d'opérer sur des solutions contenant des substances fortement réductrices ou oxydantes ;
3° d'opérer sur des substances très riches en sels minéraux.

Nous avons vérifié le bon état de notre appareil en nous reportant fréquemment à des tampons « Sörensen ».

§ 3. *RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.*

Tous les résultats expérimentaux, ramenés aux moyennes quotidiennes de chaque période, sont consignés dans le tableau I. Les poids des animaux y sont exprimés en g. ; les différentes formes de N ainsi que Na, K et Ca en mg. ; l'acidité de titration y figure en cm^3 NaOH N/10 pour la quantité totale d'urine émise en 48 heures.

On notera tout d'abord que les animaux ont remarquablement bien supporté le régime glucidique et se sont maintenus en excellent état de santé ainsi qu'en témoigne leur poids. Malgré l'absence de toute alimentation protéique pendant 18 jours, la chute de poids n'a été, respectivement pour les cinq animaux, que de 20, 23, 23, 22 et 21 p. 100, ce qui est normal.

D'autre part, on remarquera que, dans la série B, les ingestions d'acide n'ont pas sensiblement modifié la perte azotée (voir tableau II, colonne N total). Il n'y a donc pas eu dégradation supplémentaire et les constatations enregistrées se rapportent bien à une menace acide ne mettant en jeu que les mécanismes régulateurs initiaux, ce qui était précisément notre désir.

Etant donné que, pendant les périodes témoin, tous les sujets sont soumis à un régime identique, n'apportant que de très minimes quantités de substances minérales, il est intéressant de rechercher si les caractères de l'urine sont les mêmes chez tous ou s'il y a, au contraire, des différences étendues et, dans ce cas, sur quoi elles portent.

Chez les huit sujets étudiés, l'acidité de titration et le pH sont extrêmement voisins : les valeurs moyennes sont, respectivement, de 4,42 ± 0,39 et 6,56 ± 0,17 ; il en est de même pour N ammoniacal qui atteint en moyenne 7,35 ± 0,45 et, en p. 100 de N total 23,3 ± 2,6. Il y a donc bien, dans cet état de dépense azotée endogène spécifique, un ensemble de caractères qui constitue une excellente base de référence pour toute étude de métabolisme.

Pour les excrétions des éléments alcalins et du Ca, bien que les poids des sujets ne diffèrent pas considérablement les uns des autres, il nous a paru plus précis de rapporter les quantités

TABLEAU I.

Jours	Périodes	Poids	N urinaire total	N NH_3	pH	Acidité titrable	K	Na	Ca
A. — *Substitution de l'alimentation à la caséine au régime glucidique.*									
					Rat 1 ♂.				
	Glucidique	112	31,0	8,25	6,49	5,0	3,20	1,0	1,57
	Caséine	107	221,0	26,20	6,44	19,04	5,43	1,83	1,36
					Rat 2 ♂.				
	Glucidique	104	25,2	6,5	—	3,95	2,96	0,52	1,12
	Caséine	91	226,0	28,3	—	11,98	4,35	1,68	1,43
					Rat 3 ♂.				
	Glucidique	127	28,4	7,4	6,13	5,0	3,55	0,73	1,35
	Caséine	113	236,0	31,5	6,56	17,67	4,62	2,86	1,30
B. — *Adjonction de HCl au régime glucidique.*									
1re période acide : 0,5 cm³ HCl 2 N par 24 h.									
2e — — : 0,75 — — —									
					Rat n° 1 ♂.				
2- 6 Dec	Période I	150-145	42,0	8,15	6,61	4,73	3,33	1,83	1,55
8-11 —	Période acide	140-130	32,44	11,85	6,50	4,80	3,48	1,05	1,33
12-15 —	— —	130-125	37,50	14,25	6,45	6,85	3,10	1,00	1,95
16-19 —	Période IV	125-120	31,00	8,25	6,49	5,00	3,20	1,00	1,57
					Rat n° 2 ♂.				
2- 6 Dec	Période I	131-120	30,41	7,13	6,76	4,55	3,40	2,61	1,48
8-11 —	Période acide	120-115	26,25	9,97	6,48	4,60	4,61	0,85	0,96
12-15 —	— —	115-112	30,00	13,05	6,60	5,25	2,70	0,87	1,43
16-19 —	Période IV	112-100	25,18	6,50	6,65	3,95	2,96	0,52	1,12
					Rat n° 3 ♂.				
2- 6 Dec	Période I	125-120	29,0	6,70	6,70	4,38	2,61	0,93	1,55
8-11 —	Période acide	120-108	25,31	11,40	6,60	5,30	4,37	0,81	1,04
12-15 —	— —	108-100	30,62	14,35	6,52	5,40	3,75	0,82	2,00
16-19 —	Période IV	100- 95	29,80	7,15	6,70	4,61	1,71	0,68	1,11
					Rat n° 4 ♂.				
2- 6 Dec	Période I	155-155	39,75	7,63	6,80	4,45	2,25	1,40	1,35
8-11 —	Période acide	148-138	43,25	11,85	6,55	5,25	6,00	0,88	1,10
12-15 —	— —	140-132	34,12	12,50	6,39	6,05	2,30	0,90	1,70
16-19 —	Période IV	132-120	33,75	6,00	6,65	3,39	2,98	0,57	0,87
					Rat n° 5 ♂.				
2- 6 Dec	Période I	168-163	35,60	7,08	6,66	4,50	3,31	2,24	1,39
8-11 —	Période acide	160-155	30,50	10,27	6,33	4,00	6,90	0,93	1,35
12-15 —	— —	155-145	34,50	12,25	6,50	5,78	3,48	0,98	1,79
16-19 —	Période IV	145-132	28,37	7,41	6,13	5,00	3,55	0,73	1,35

excrétées au kg. d'animal. Pour éviter l'équivoque que pourraient introduire des modifications éventuelles consécutives à l'introduction d'acide, nous n'avons utilisé pour ce calcul que les prépériodes ; on en trouvera ci-dessous les résultats :

N° des sujets	Série A			Série B					Moyenne	Ecart moyen	Ecart p. 100 entre les val. extrêmes
	1	2	3	1	2	3	4	5			
Na ...	8,9	5,0	5,7	12,4	20,8	7,7	9,0	13,5	10,3	3,2	170 p. 100
K	28,5	28,4	27,9	22,6	27,2	21,2	14,4	20,1	23,7	4,2	97 —
Ca ...	14,0	10,7	10,6	10,5	11,8	12,7	8,7	8,4	10,9	1,4	66 —

Les valeurs ainsi obtenues permettent, d'ailleurs, d'intéressantes constatations car leur considération constitue l'amorce — une simple amorce, bien entendu, étant donné leur petit nombre — d'une étude de la dépense minérale calquée sur celle de la dépense azotée.

Tout d'abord, elles montrent que, lors même que l'animal ne reçoit plus que des quantités infimes de matières minérales, il continue à en rejeter en assez grande abondance et, semble-t-il, sans modifier grandement le taux de chacune d'elles. Si l'on se reporte au tableau I, on verra, en effet, que les quantités quotidiennes rejetées pendant la postpériode sont, le plus souvent, très voisines de celles excrétées pendant la prépériode ; il y aurait donc obligation d'une dépense endogène de Na, K et Ca comme il y a obligation d'une dépense endogène d'azote. Il serait, naturellement, de grand intérêt de suivre la marche de cette dépense tout au long de l'inanition minérale comme l'a fait Mourot [5] pour la D. A. E. S. tout au long de l'inanition protéique et de rechercher l'origine des éléments rejetés. C'est ce qu'un de nos camarades de travail se propose de faire à bref délai.

On doit retenir, en outre, qu'en l'absence simultanée d'apport minéral et d'apport protéique, la perte de l'organisme est beaucoup plus marquée en K — plus du double — qu'en Na et Ca. Ne doit-on pas voir là l'indice d'une destruction particulièrement accentuée des globules rouges dans l'inanition protéique ? C'est encore là une nouvelle question posée, question dont l'étude est actuellement poursuivie au Laboratoire par P. Lelu.

Enfin, il est curieux de constater que, tandis que pour la D. A. E. S., à sa période d'état, les valeurs acquises chez les divers représentants adultes d'une même espèce sont presque identiques, il en va tout autrement pour les éléments de la dépense minérale dont les valeurs présentent une grande dispersion. Les différences individuelles, nettes pour Ca, le sont davantage pour

K et deviennent considérables avec Na. Doit-on penser que de tels écarts correspondent à la préexistence de stocks variables chez les divers sujets ? Mais il est alors étonnant que ces différences persistent si longtemps puisqu'elles continuent à s'observer alors que les sujets sont soumis au régime déminéralisé depuis plus de vingt jours.

§ 4. *DISCUSSION DES RÉSULTATS.*

Pour dégager la complète signification des modifications apportées aux caractères de l'urine et aux divers constituants étudiés par la surcharge acide, nous avons calculé, en valeur absolue et en p. 100, les variations des périodes à surcharge acide par rapport à la période glucidique témoin. Toutes les données ainsi acquises sont réunies dans le tableau II. Enfin, avec celles de ces données qui expriment le pourcentage des variations, nous avons établi, pour chaque série d'essais, les moyennes générales rapportées ci-dessous :

Variations moyennes, en p. 100, par rapport à la période glucidique témoin.

	Alimentation par la caséine	1re période d'ingestion HCl	2e période d'ingestion HCl
	—	—	—
Acidité de titration	+ 246	+ 8,5	+ 37,7
pH (variations en valeur absolue)	+ 0,19	— 0,12	— 0,10
N de NH_3	+ 292	+ 54,4	+ 85,0
Na	+ 199	— 22,8	— 22,7
K	+ 49	+ 76,9	+ 11,4
Ca	+ 3,1	— 12,9	+ 38,0

Nous sommes ainsi en mesure de discuter avec précision tout ce qui a trait à chacun des caractères de l'urine envisagés.

1° **Acidité de titration et pH.** — La plus frappante des constatations est, incontestablement, celle faite au sujet des modifications comparées de l'acidité de titration et du pH. Alors que l'ingestion d'acide, et surtout la substitution de la caséine à l'amidon, provoquent une montée d'acidité titrable qui, dans ce dernier cas, a pu être considérable et cela certainement par formation des acides phosphorique et sulfurique, le pH n'a présenté que des variations extrêmement médiocres. L'acidité potentielle varie, l'acidité réelle ne bouge pas ou à peine. C'est donc la preuve de l'existence, dans l'urine, de tampons qui assurent, d'une manière remarquable, la constance de sa réaction ; c'est donc la preuve

que ce sont ces tampons qui interviennent pour une part très importante dans la régulation de la neutralité.

2° **Ammoniac.** — La variation de l'ammoniac est parallèle à celle de l'acidité de titration. On sait que TERROINE et CHAMPAGNE [7] ayant constaté que l'ingestion des acides, au cours du régime glucidique, ne provoquait la hausse de la D. A. E. S. que si cette ingestion était considérable, se demandaient s'il n'y avait pas une protection initiale exercée par les bases fixes, avant toute intervention des matières azotées. Il semble bien qu'il n'en soit point ainsi et que, même pour une intoxication très médiocre, n'entraînant aucune modification de la D. A. E. S., la production de NH_3 entre immédiatement en jeu puisque son excrétion s'élève déjà de 54 à 85 p. 100. Une orientation du métabolisme des acides aminés vers une surproduction de NH_3 paraît donc bien être une réaction initiale de l'organisme à toute menace acide, si minime soit-elle.

D'autre part, on aurait pu supposer que la production ammoniacale assurerait une protection des bases fixes lesquelles, lors d'un apport protéique abondant, ne seraient point touchées. Il n'en est rien, au moins pour deux d'entre elles, puisque, par la substitution de la caséine à l'amidon, l'excrétion de K s'élève à 50 p. 100 et celle de Na double. Et pourtant l'organisme aurait pu fabriquer, dans ce cas, beaucoup plus d'ammoniac qu'il ne l'a fait, puisque la participation de N ammoniacal à l'extra-azote, à peu près identique dans les trois expériences, est de l'ordre de 10 p. 100 (9,4 ; 10,8 et 11,6) et qu'elle eut pu être de beaucoup supérieure.

3° **Na, K et Ca.** — Les observations faites sur Ca sont assez peu cohérentes : on le voit baisser pour une ingestion acide faible, augmenter médiocrement pour une ingestion plus forte, ne présenter aucune modification lors de l'alimentation par la caséine, alors que l'acidité titrable s'est considérablement accrue. On ne peut donc que formuler des conclusions provisoires. Dans l'ensemble, il paraît bien — et c'est surtout en se fondant sur les expériences faites avec la caséine qu'on est amené à penser ainsi — que le Ca n'est pas intervenu. Et cela est tout à fait déconcertant étant donné les affirmations classiques de décalcification par acidose et lors d'un déséquilibre alimentaire entre P et Ca. Or, ce déséquilibre est ici porté au plus haut point puisque la caséine introduit beaucoup de P et peu de Ca. Il est possible que la réaction calcique soit lente à se produire ; elle n'apparaîtrait alors qu'après épuisement partiel des réserves mobilisa-

TABLEAU II. — *Conséquences de la surcharge acide de l'organisme sur l'acidité totale de l'urine, le pH, l'excrétion ammoniacale et minérale.*

			Acidité de titration	pH	N total	N de NH_3	K	Na	Ca
Variations de la période caséine par rapport à la période glucidique	Rat 1	en valeur absolue	+ 14,04	— 0,05	+190	+ 17,9	+ 2,23	+ 0,83	— 0,21
		en p. 100	+281	—	+613	+217	+ 69	+ 83	— 13,9
	Rat 2	en valeur absolue	+ 8,03	—	+200,8	+ 21,8	+ 1,39	+ 1,16	+ 0,3
		en p. 100	+203	—	+797	+336	+ 47	+223	+ 27
	Rat 3	en valeur absolue	+ 12,67	+ 0,43	+207,6	+ 24,1	+ 1,07	+ 2,13	— 0,05
		en p. 100	+253	—	+731	+325	+ 30	+291	— 3,7
Variations de la première période acide par rapport à la moyenne des périodes témoin	Rat 1	en valeur absolue	— 0,06	— 0,05	— 4,0	+ 3,6	+ 0,22	— 0,36	— 0,23
		en p. 100	— 1,2	—	— 11,1	+ 44,5	+ 7	— 22,6	— 14,7
	Rat 2	en valeur absolue	+ 0,35	— 0,22	— 1,54	+ 3,1	+ 1,43	— 0,7	— 0,3
		en p. 100	+ 7,6	—	— 5,5	+ 46,4	+ 44,9	— 45,5	— 26,1
	Rat 3	en valeur absolue ...	+ 0,81	— 0,1	— 4,09	+ 4,52	+ 2,21	+ 0,01	— 0,29
		en p. 100	+ 18,0	—	— 13,8	+ 65,3	+102	+ 1,2	— 21,7
	Rat 4	en valeur absolue	+ 1,33	— 0,17	+ 6,5	+ 5,0	+ 3,39	— 0,10	— 0,01
		en p. 100	+ 33,9	—	+ 17,5	+ 74,0	+130	— 10,2	— 0,9
	Rat 5	en valeur absolue	— 0,75	— 0,06	— 1,48	+ 3,0	+ 3,41	— 0,55	— 0,02
		en p. 100	— 15,7	—	— 4,6	+ 41,8	+101	— 37,1	— 1,40
Variations de la seconde période acide par rapport à la moyenne des périodes témoin	Rat 1	en valeur absolue	+ 1,99	— 0,1	+ 1,0	+ 6,0	— 0,16	— 0,41	+ 0,39
		en p. 100	+ 40,9	—	+ 2,7	+ 73,8	— 4,9	— 29	+ 25
	Rat 2	en valeur absolue	+ 1,00	— 0,1	+ 2,2	+ 6,24	— 0,48	— 0,69	+ 0,13
		en p. 100	+ 21,7	—	+ 7,8	+ 91,6	— 14,7	— 44,2	+ 10
	Rat 3	en valeur absolue	+ 0,91	— 0,18	+ 1,2	+ 7,4	+ 1,59	+ 0,02	+ 0,96
		en p 100	+ 20,2	—	+ 4,1	+107,3	+ 73,6	+ 2,5	+ 71,4
	Rat 4	en valeur absolue	+ 2,13	— 0,33	— 2,6	+ 5,7	— 0,3	— 0,08	+ 0,59
		en p 100	+ 54,3	—	— 7,1	+ 83,5	— 11,4	— 8,1	+ 53,1
	Rat 5	en valeur absolue	+ 1,03	+ 0,17	+ 4,0	+ 5,0	+ 0,05	— 0,5	+ 0,42
		en p. 100	+ 21,6	—	+ 12,5	+ 69,1	+ 14,5	— 33,7	+ 30,6

bles de l'organisme en Na et K. Peut-être aussi y a-t-il lieu de songer ici à une protection exercée par l'abondance de la production ammoniacale permise par l'importance de l'apport azoté puisque la montée calcique s'observe chez les animaux recevant de l'acide ajouté au régime glucidique (2e période) et non dans l'alimentation par la caséine. Ce sont là questions encore fort obscures et auxquelles il ne pourra être répondu qu'après nouvelles investigations.

La réaction de K a été beaucoup plus marquée pour une médiocre introduction acide que pour une surcharge plus importante ; en revanche, Na, qui n'est certainement pas intervenu lors de la première prend une part très importante à la régulation dans la seconde. Mais ici il est possible que la nature des radicaux acides intervienne. On sait, en effet, que par administration de certaines substances libérant Cl par leur destruction dans l'organisme — $CHCl_3$ par exemple — il y a rejet de KCl. Il se peut donc que ce soit le cas lors de nos essais portant sur des ingestions de HCl alors qu'il y aurait surtout rejet de Na lié à l'acide phosphorique et à l'acide sulfurique lors de l'ingestion de caséine. Ici encore de nouvelles recherches pourront seules projeter quelque lumière sur des différences qu'il n'est guère possible, pour le moment, que de constater.

Conclusions.

1. Lors de l'octroi d'un régime n'apportant que des protéines et privé, autant que faire se peut, d'éléments minéraux, constitué essentiellement par de l'amidon déminéralisé, les Rats ainsi amenés et maintenus au niveau de la dépense azotée endogène spécifique, continuent à présenter, pendant les trois semaines de leur observation, une excrétion régulière et sensiblement constante de Na, K et Ca qui s'élève, en moyenne, respectivement pour chacun de ces éléments à 10 mg., 24 mg. et 11 mg. par kg. 24 h., d'importantes différences séparant d'ailleurs les individus. Il existe donc une dépense minérale endogène inéluctable dont l'origine et la signification méritent une étude plus approfondie.

2. Quelle que soit la forme revêtue par une surcharge acide de l'organisme — adjonction d'acide à un régime alimentaire glucidique, substitution de la caséine à l'amidon déminéralisé comme unique aliment — l'acidité de titration de l'urine peut s'élever considérablement sans que le pH présente de modifications appréciables. L'organisme a donc rejeté, en même temps

que les radicaux acides supplémentaires, les matériaux permettant de maintenir à l'urine une même acidité réelle.

3. Lors de la régulation de la neutralité devant des menaces acides de gravité croissante, les variations de l'ammoniurie sont parallèles à celles de l'acidité de titration. La surproduction d'ammoniac est une réaction initiale de l'organisme qui se produit lors même que la menace acide est très médiocre ; elle ne protège pas contre la perte de certains éléments minéraux puisque, même abondante lors d'une prépondérance très marquée de générateurs acides, elle ne s'oppose pas à une hausse sensible de l'excrétion de K et très importante de celle de Na.

4. Les variations apparemment incohérentes du Ca rendent toute conclusion difficile à formuler. Il semble que, tout au moins dans la phase initiale d'une intoxication acide médiocre, le Ca n'intervienne pas comme élément régulateur.

5. Les ingestions de HCl, en quantité médiocre et élevant peu l'acidité de titration de l'urine, provoquent une ascension plus ou moins marquée de l'excrétion de K mais non de Na ; en revanche, la substitution, comme aliment unique, de la caséine à l'amidon déminéralisé, entraîne une hausse considérable de l'excrétion de Na et médiocre de K. Il est actuellement impossible de savoir si ces différences sont dues au degré de gravité de la menace acide ou à la nature des acides à éliminer.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Dreguss (M.). — *B. Z.*, 1939, **303**, 69-80.
2. Guillaumin (Ch. O.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 185-197.
3. Kahane (E.) et Dumont (M. R.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1932, **14**, 1257-1272.
4. Leulier (A.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 158-202.
5. Mourot (G.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1935. **17**, 1741-1789.
6. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. *** Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédiaire. Fasc. 2. *Les Presses Universitaires de France*, Paris.
7. Terroine (E. F.) et Champagne (M.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, 235-261.

CHAPITRE II.

L'AMMONIURIE DANS LE TRAVAIL MUSCULAIRE.

§ 1. *OBJET DU TRAVAIL.*

Bliss [1] ayant formulé une ingénieuse théorie du transport de l'ammoniac au rein par l'intermédiaire d'amides, l'applique, en particulier, au rôle de l'ammoniac dans la régulation de la neutralité. Lorsque, par suite d'un intense travail musculaire, il y a production abondante d'acide lactique, celui-ci est transformé en lactate d'ammonium lequel cède son radical NH_4 à une protéine sanguine qui l'utilise pour en faire une protéine-amide ; à son tour, cette dernière est décomposée au niveau du rein par une désamidase que renferme cet organe, d'où réapparition et rejet d'NH_3.

Un des arguments de Bliss consiste à affirmer qu'après une course de deux minutes chez le Chien il y a hausse de l'excrétion d'ammoniac. Une hyperammoniurie provoquée par le travail avait déjà été affirmée longtemps auparavant par Dunlop, Paton, Stockman et Maccadam [2] chez l'Homme sans d'ailleurs que les preuves données par ces auteurs soient bien convaincantes. Certes, la libération de NH_3 dans le muscle, au cours de la contraction, ne fait aucun doute. Signalée par Tullio, elle fut minutieusement étudiée, et à peu près simultanément, par l'école de Embden et par celle de Parnas (pour toute la bibliographie de cette question, voir Terroine [6], pages 288 et suiv.). Mais cela ne signifie nullement que l'ammoniac formé est transporté au rein sous une forme quelconque et apparaît comme tel dans l'urine. C'est, d'ailleurs, ce que nient formellement Nash et Williams [4] qui, au contraire, enregistrent toujours chez le Chien, après le travail, une réduction de l'ammoniurie, très forte chez les sujets recevant une ration pauvre en N, moins marquée chez les animaux soumis à un régime normal.

Un tel antagonisme, dans une simple question de fait et pour une substance qui se dose avec une parfaite précision, est troublant. N'est-il pas la conséquence de circonstances accessoires

telle qu'une modification importante du volume urinaire provoquée par une élimination d'eau se faisant ailleurs, soit par la sudation, soit par la polyurie, toutes deux accompagnant l'exécution du travail ? On se rappelle que, pendant longtemps, on a cru à l'existence d'une hausse précoce d'excrétion purique après un repas et longuement discuté sur sa signification métabolique jusqu'au moment où TERROINE et FIRDMAN [7] ont montré que le phénomène était uniquement conditionné par des variations d'activité rénale et disparaissait si l'on supprimait ces dernières.

Nous nous sommes donc proposé d'appliquer à la mesure de l'ammoniurie succédant au travail le procédé déjà mis en œuvre par TERROINE et FIRDMANN et consistant à provoquer une diurèse abondante pendant toute la durée des essais. D'autre part, étant donné les différences quantitatives de réaction, signalées par NASH et WILLIAMS, en fonction de la richesse azotée de l'alimentation, nous avons pensé qu'il y avait intérêt, en reprenant cette étude, à tenter d'augmenter l'amplitude de ces différences en opérant sur un sujet ayant antérieurement reçu, tantôt une alimentation strictement glucidique, tantôt des rations largement dotées de protéines.

Au total :

Chez l'Homme dont le régime antérieur est tantôt strictement glucidique et tantôt assez richement doté de protéines, provoquer par des ingestions répétées de boisson une diurèse abondante et aussi régulière que possible et rechercher si, dans ces conditions, l'exécution d'un travail assez intense provoque, ou non, une élimination supplémentaire d'ammoniac ;

Tel est l'objet de la présente étude.

§ 2. *TECHNIQUE.*

Nous avons adopté la technique de TERROINE et FIRDMANN [7] consistant à donner au rein, par l'octroi au sujet de quantités importantes de boisson, tous les moyens de rejeter, d'une façon aussi régulière que possible et à mesure qu'elles se présentent à lui, les substances de déchet du catabolisme azoté.

Les expériences, poursuivies sur nous-mêmes, sont ainsi conduites :

1° Régime préalable. — Suivant le but proposé, le sujet est soumis, 2 jours à l'avance, à un régime ou très riche en substances azotées, ou à peu près dépourvu de matières protéiques.

Les légumineuses (haricots secs — pois secs — lentilles) constituent l'essentiel de l'alimentation azotée ; elles sont offertes sous forme de purées dans lesquelles sont incorporées d'assez grandes quantités de caséine.

Dans le second cas, les circonstances actuelles ne nous permettant pas l'utilisation d'aliments riches en glucides tels que riz, confitures, sucreries, nous avons tout simplement fait appel à la fécule de pomme de terre présentée sous forme d'une bouillie maltée, aromatisée à l'aide de condiments (jus de tomates, épices, etc...). Contentons-nous d'indiquer que nous avons dû abandonner cette série de travaux à cause de la répugnance que nous causait une telle alimentation.

2° **Marche de l'expérience.** — Levé de bonne heure le jour de l'essai, le sujet évacue le plus complètement possible sa vessie, puis ingère chaque heure ou demi-heure 100 cm^3 d'eau en même temps qu'il urine à fond. Lorsque la régularité d'excrétion semble atteinte, un travail musculaire assez intense est fourni durant un temps très court par le sujet, qui jusqu'alors est resté allongé, afin que la dépense énergétique soit très élevée. Puis, dans les heures qui suivent, les prises de boisson se succèdent régulières ainsi que les mictions, les urines récoltées sont aussitôt soumises aux déterminations, après mesure du volume émis.

3° **Mesure du travail.** — Ne possédant plus de cycle ergométrique nous permettant de fournir et de calculer avec précision un travail physique assez considérable, il nous a paru, pour ce faire, que le procédé le plus commode consistait dans la montée et la descente d'un escalier ou dans l'accomplissement d'une course sur une distance donnée, dans un temps minimum.

a. Cas de la montée et de la descente. — Pour calculer le travail fourni par le sujet montant un escalier avec ou sans fardeau, nous avons utilisé la formule donnée par Lefèvre [**3**] dans son traité de Bioénergétique.

$$T = Ph + \frac{Ph}{2}$$

où P = poids du sujet en kilogrammes.
h = hauteur à laquelle s'élève le sujet (mètres).

Dans le cas qui nous intéresse P = 52 kgs
h = 12 m.

Comme la montée a été, ainsi que la descente, répétée 12 fois le travail fourni exprimé en kilogrammètres est donc :

$$T = 52 \times 18 \times 12 = 11.232 \text{ kgms}$$

le tout accompli en 20 minutes ce qui donne une puissance de 561 kgms/minute correspondant à une dépense énergétique assez élevée.

b. Cas de la course. — Nous reportant toujours aux travaux de Lefèvre, nous avons grossièrement calculé la valeur minima d'un travail fourni dans la course, en utilisant la formule appliquée au cas de la marche horizontale en terrain plat.

$$T = \frac{3}{2} n\ Ph + \frac{3}{4} n \frac{P}{g} v_2 + 0{,}2\ n$$

où P représente le poids du sujet (en kg.) ; h, la hauteur de l'oscillation verticale du corps (en m.) ; n, le nombre de pas au kilomètre ; g, l'accélération de la pesanteur ; v, la variation de vitesse de la force vive du corps à chaque pas.

En donnant aux lettres les valeurs suivantes : P = 52 kg. ; h = 0 m.,10 ; n = 950 ; v = 0 m.,30, nous obtenons un chiffre qui est certainement au-dessous de la normale, mais que cependant nous utilisons à seule fin de connaître l'ordre de grandeur du travail fourni qui, ainsi calculé, est de 7968 kgm. par kilomètre parcouru. Comme les distances couvertes sont comprises entre 3 et 3 km.,700, c'est donc à peu près à 24.000 kilogrammètres que se chiffre le travail accompli. La dépense énergétique est assez considérable puisque la puissance est exprimée par 1600 kilogrammètres/minute, le temps mis pour couvrir la distance parcourue étant de 15 minutes.

Dosages : N total. — N de l'urée. — NH_3. — N aminé total.

§ 3. *RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.*

Les résultats expérimentaux sont réunis dans les tableaux I (régime azoté) et II (régime glucidique). Dans les deux dernières colonnes de chaque tableau, nous avons fait figurer les valeurs des coefficients urinaires d'ammoniurie et d'amino-acidurie. Malgré toutes les précautions prises et l'ingestion régulière par le sujet d'une quantité constante de boisson, il apparaît, par l'examen des volumes urinaires, que l'activité rénale n'est pas régulière au cours de l'expérience. Dans tous les cas envisagés, le volume de la sécrétion subit des variations d'assez grande amplitude, qu'il nous est en partie impossible d'expliquer, sauf celles observées tout de suite après l'accomplissement du travail, qui se traduisent par une chute de la quantité d'urine émise et qui ne sont que la conséquence d'une sudation abondante du sujet.

Peut-on présumer que les variations du volume urinaire aient une importance quant au rejet des substances de déchet ?

Si l'on compare les fluctuations d'excrétion de l'azote total et celles des volumes émis, on remarque qu'il n'existe aucune dépendance marquée entre elles : à un volume urinaire élevé ne correspond pas nécessairement un rejet abondant de substances usées, de même qu'une oligurie ne s'accompagne pas toujours d'une diminution d'excrétion azotée. Néanmoins, s'il est remarquable que, tout de suite après l'accomplissement du travail, l'azote total s'abaisse alors que le volume urinaire diminue, on peut, à ce sujet, émettre l'hypothèse que, la sudation privant le rein d'une importante quantité d'eau, celui-ci n'a pû éliminer complètement les déchets accumulés à son niveau, mais qu'il s'acquitte aisément de sa tâche par la suite, ce qui se traduit le plus souvent par une hausse en quelque sorte compensatrice des produits du catabolisme.

TABLEAU I. — *Recherches faites au cours d'un régime riche en protéines.*

Heures des récoltes	Volume urinaire	N total	N de NH_3	N de U+	N aminé	Cœfficients	
						NH_3 urie	NH_2 urie
Exp. 1. — 3 nov. 1942. Ascension et descente avec charge ; travail effectué : 15624 kgm. en 20 minutes.							
6 h. 45	580	510,40	34,08	471,90	8,0	6,6	1,5
7 h. 45	310	465,0	32,33	409,65	7,20	7,1	1,5
8 h. 45	420	452,0	32,40	407,60	5,95	7,2	1,3
9 h. 45	300	432,0	30,80	379,20	4,45	7,4	1,7
10 h 45	90	262,0	24,65	227,35	4,90	9,5	1,9
11 h. 45	390	460,0	20,0	425,0	5,52	4,4	1,2
12 h. 45	230	332,5	18,50	302,50	4,56	5,6	1,3
13 h. 45	120	492,0	21,60	410,40	3,95	4,9	0,9
14 h. 45	160	476,0	19,20	400,8	3,75	4,5	0,8
Exp. 2. — 10 nov. 1942. Ascension et descente ; travail effectué entre 9 h. et 9 h. 30 : 9360 kgm. en 12 minutes.							
7 h. 30	410	463,3	23,0	350,15	6,89	6,5	1,8
8 h.	250	390,0	20,5	317,00	4,00	6,0	1,1
8 h. 30	234	365,0	20,0	280,0	4,00	6,5	1,3
9 h.	138	328,5	18,0	259,50	3,50	6,4	1,2
9 h. 30	55	230,0	15,2	173,8	2,57	7,9	1,3
10 h.	74	287,0	18,2	224,8	2,35	7,4	0,97
10 h. 30	170	320,0	11,0	281,50	4,00	5,5	1,3
11 h.	190	287,50	12,5	235,50	2,95	5,0	1,1
11 h. 30	220	285,0	11,5	241,0	2,02	4,5	0,87
12 h.	98	187,5	9,0	156,0	1,75	5,3	1,
12 h. 30	165	153,40	8,05	121,30	1,60	6,1	1,2
Exp. 3. — Ascensions et descentes. Travail effectué : 11232 kgm. en 20 minutes entre 8 h. et 8 h. 30.							
5 h. 30	300	315,0	19,80	253,2	5,67	7,1	2,0
6 h.	250	285,0	18,00	224,5	5,10	7,3	2,0
6 h. 30	192	266,85	15,80	220,3	4,60	6,5	1,9
7 h.	100	238,80	17,20	179,8	4,05	8,5	2,0
7 h. 30	70	267,25	18,30	204,2	5,40	8,2	2,4
8 h.	150	253,80	16,05	189,6	5,40	7,5	2,5
8 h. 30	140	177,00	13,50	136,5	4,80	8,7	3,1
9 h.	62	210,00	14,80	156,2	4,60	8,3	2,6
9 h. 30	146	256,50	12,60	198,9	4,30	5,8	2,0
10 h.	230	237,50	10,50	175,5	4,00	5,5	2,1
10 h. 30	210	240,00	10,00	180,5	3,55	5,1	1,8
11 h.	40	138,00	8,00	101,0	2,15	7,0	1,9
11 h. 30	98	230,00	12,00	166,0	4,30	6,5	2,3
12 h.	120	160,50	8,70	120,3	2,30	6,6	1,7

TABLEAU I (suite). — *Recherches faites au cours d'un régime riche en protéines.*

Heures des récoltes	Volume urinaire	N total	N de NH_3	N de l'urée	N aminé	Coefficients d'	
						ammoniurie	aminoacidurie
Exp. 4. — Travail effectué : entre 8 h. 25 et 8 h. 55, course de 3 km. 250 en 15 minutes.							
6 h. 55	250	300,0	19,50	228,0	7,35	7,6	2,8
7 h. 25	230	289,80	17,02	224,5	6,15	6,9	2,4
7 h. 55	113	283,06	15,08	240,9	6,20	5,7	2,3
8 h. 25	277	324,56	18,80	261,0	7,00	6,5	2,4
8 h. 55	100	272,00	17,00	225,0	6,00	6,8	2,4
9 h. 25	105	254,10	13,66	185,35	5,75	6,8	2,8
9 h. 55	272	312,80	10,33	279,7	7,05	3,4	2,3
10 h. 25	116	212,28	16,98	168,2	4,00	3,9	2,2
10 h. 55	325	253,50	7,15	197,6	4,30	3,4	2,0
11 h. 25	120	216,00	6,50	163,5	3,30	3,7	1,9
11 h. 55	172	223,60	7,20	176,85	3,70	3,8	2,0
12 h. 25	55	152,00	7,40	124,6	3,15	5,4	2,3
12 h 55	35	124,00	7,80	95,2	2,25	7,3	2,1

Cette indépendance s'observe encore entre le rejet de l'ammoniac et la quantité d'urine émise. Il est visible que dans le temps qui suit l'accomplissement d'un exercice musculaire intense, le taux de NH_3 est sensiblement abaissé. On serait tenté de croire à première vue, cependant, qu'il y a un rapport entre la chute du volume urinaire et la baisse de l'ammoniac ; or, un examen plus attentif montre qu'il n'en est rien, qu'au contraire, alors que se relève la sécrétion, le rejet ammoniacal n'affecte pas la même allure. Dans l'expérience I, par exemple, le volume urinaire passe de 300 cm^3 avant le travail, à 90 cm^3 après, pour remonter ensuite à 390, alors que l'azote de NH_3 ne cesse de diminuer de 30,80 mg. à 20 mg. Il en est de même dans les essais suivants, en particulier dans l'expérience 4, où NH_3 tombe de 17 à 10,33 mg., alors que non seulement s'élève le volume de l'urine, mais encore l'azote total. Il y a donc chute très nette de l'ammoniac, qu'on ne peut imputer à une baisse de la sécrétion. Nous pouvons donc avoir la certitude que ce ne sont pas les variations du volume urinaire qui commandent aux fluctuations du rejet des différentes formes de l'azote usé.

TABLEAU II. — *Expériences faites au cours du régime glucidique.*

Heures des récoltes	Volume urinaire	N total	N NH_3	N urée	N aminé	Cœfficients d'	
						ammoniurie	aminoacidurie
Exp. 5. — Travail effectué : entre 7 h. 25 et 7 h. 55, course de 3 km.,750 en 15 minutes.							
5 h. 55	180	163,80	15,35	118,44	1,88	11,3	1,30
6 h. 25	178	203,10	13,15	155,95	1,75	8,0	1,02
6 h. 55	165	204,60	17,50	157,75	2,01	9,9	1,10
7 h. 25	55	170,10	16,20	121,20	2,00	11,6	1,40
7 h. 55	170	209,00	18,40	175,60	31,0	9,3	1,5
8 h. 25	260	198,36	14,09	142,50	2,50	8,8	1,5
8 h. 55	260	246,00	10,40	183,80	2,70	5,2	1,4
9 h. 25	160	154,00	8,00	112,0	1,50	6,5	1,2
9 h. 55	176	180,00	8,40	135,60	2,05	5,7	1,4
10 h. 25	200	224,00	6,10	170,00	2,10	3,3	1,1
10 h. 55	50	121,00	6,60	90,50	1,25	6,6	1,2
11 h. 25	95	158,00	7,10	107,10	1,45	6,7	1,2
11 h. 55	105	155,10	5,50	111,10	1,20	4,6	1,0
Exp. 6. — Travail effectué : entre 8 h. 50 et 9 h. 20, course de 3 km.,500 en 15 minutes.							
6 h. 50	200	204,80	13,10	152,50	2,90	7,7	1,7
7 h. 20	214	197,50	12,15	144,25	2,90	7,6	1,8
7 h. 50	160	209,50	15,00	143,00	3,10	9,3	1,9
8 h. 20	83	200,00	14,80	141,20	2,90	9,3	1,8
8 h. 50	108	168,30	11,00	109,40	2,10	9,0	1,7
9 h. 20	90	170,70	12,15	118,27	1,88	9,2	1,4
9 h. 50	113	136,20	8,20	101,70	1,65	7,3	1,4
10 h. 20	204	209,00	7,85	151,37	2,85	4,7	1,7
10 h. 50	151	158,00	6,23	102,40	1,75	5,6	1,5
11 h. 20	173	182,50	7,05	143,20	2,75	4,6	1,7
11 h. 50	142	160,20	6,75	109,15	1,75	5,6	1,5
12 h. 20	141	158,75	7,35	105,70	1,75	6,4	1,5
12 h. 50	75	131,50	5,50	98,30	1,85	5,2	1,7
13 h. 20	50	123,45	6,05	95,20	1,50	5,8	1,4

§ 4. *DISCUSSION DES RÉSULTATS.*

Incontestablement, l'examen immédiat des résultats permet d'enregistrer, dans toutes les expériences faites, sans aucune exception, une chute très nette, parfois considérable, de l'excrétion ammoniacale horaire. Toutefois, cette simple constatation n'est pas suffisante pour résoudre, à elle seule, le différend qui sépare NASH et WILLIAMS, de BLISS. En effet, malgré toutes les précautions prises, il n'a pas toujours été possible d'obtenir un

débit régulier de N total urinaire pendant toute la durée des essais et l'on assiste parfois à une chute de l'excrétion horaire qui porte sur N total et sur tous les déchets d'origine protidique. Dans ces conditions, la considération isolée de l'ammoniurie n'a de valeur que dans les cas et pour les périodes où l'excrétion azotée horaire totale s'est maintenue sensiblement constante. Nous avons fait appel à ces cas et calculé, pour la durée de la constance d'excrétion azotée totale, la moyenne de cette excrétion et de celle de l'ammoniac avant et aussitôt après le travail. Les résultats de ces calculs, réunis dans le tableau III, ne prêtent, cette fois, à aucune équivoque ; alors que l'excrétion azotée ne présente pas de modification sensible — la moyenne générale des différences entre après et avant travail est de + 1,3 p. 100 —, celle de l'ammoniac subit, dans tous les cas, une très forte diminution qui atteint en moyenne 37 p. 100.

TABLEAU III. — *Influence du travail sur l'excrétion de N total et de N ammoniacal.*

Durée prise pour le calcul des moyennes	Excrétion de N total				Excrétion de N ammoniacal			
	avant travail (moy. horaire)	après travail (moy. horaire)	Différence en val. absolue	Différence en p. 100	avant travail (moy. horaire)	après travail (moy. horaire)	Différence en val. absolue	Différence en p. 100
Exp. 1 { av. : 2 h. ap. : 3 h.	416	440	+ 24	+ 5,7	31,8	19,8	—12,0	—36,7
Exp. 3 { av. : 2 h. ap. : 2 h.	256	235	— 21	— 8,2	16,8	12,5	— 4,3	—25,8
Exp. 4 { av. : 2 h. 30 ap. : 2 h.	299	258	— 41	—13,7	17,6	9,5	— 7,1	—40,3
Exp. 5 { av. : 1 h. 30 ap. : 2 h. 30	186	192	+ 6	+ 3,2	15,5	9,4	— 6,1	—39,3
Exp. 6 { av. : 2 h. ap. : 2 h. 30	196	189	— 7	— 3,5	13,2	7,2	— 6,0	—45,4

On aboutirait à la même conclusion, mais cette fois pendant tout le cours des essais et quelles que soient les modifications présentées par N total, par la considération du coefficient d'ammoniurie.

Entièrement opposés aux affirmations de Bliss, nos résultats s'accordent parfaitement avec ceux de Nash et Benedict, les complètent et les précisent : alors qu'une modification d'activité rénale ne peut être invoquée, alors que l'excrétion azotée horaire

totale ne subit aucune modification du fait de l'exécution d'un travail de courte durée mais intense, l'excrétion d'ammoniac diminue dans des proportions considérables. Lorsque le rejet de N total s'abaisse à la suite du travail, la part prise par l'ammoniac à ce rejet est sensiblement plus faible qu'avant le travail. Contrairement, toutefois, aux déclarations de Nash et Williams, la chute de l'ammoniurie est entièrement indépendante du régime alimentaire antérieur. Le tableau III montre que son importance est la même, que le travail intervienne au cours d'un régime riche en protéines ou, au contraire, strictement limité à des glucides.

Certes, nous ne saurions conclure de ces faits que la doctrine de Bliss — formation d'ammoniac au niveau des tissus en réponse à une acidogenèse importante et transport au rein sous forme d'amide — est à rejeter sans plus ample examen, mais il faut constater l'évanouissement d'une des preuves qu'elle invoquait.

On remarquera en outre que, sans présenter des variations de même amplitude, ici encore le coefficient d'aminoacidurie marche parallèlement avec celui d'ammoniurie. Ici encore on peut donc penser que la chute simultanée de l'excrétion ammoniacale et de l'excrétion d'aminoacides sont les conséquences obligées d'un même phénomène initial : la réception, par le rein, d'une quantité notablement moins élevée d'acides aminés. Le travail utiliserait donc des acides aminés et l'on pourrait peut-être trouver dans ce fait un élément de justification de la doctrine de Parnas [5] d'après laquelle le nucléotide hypoxanthique, formé au cours de la contraction musculaire, reconstitue l'acide adénosinephosphorique en empruntant le groupement NH_2 des acides aminés.

Conclusion.

Lorsque toutes précautions sont prises pour porter et maintenir à un haut degré l'activité rénale par des ingestions régulières de boisson, l'exécution, par l'homme, d'un travail bref mais intense, de l'ordre de 15.000 kgm. en 15-20 minutes, provoque toujours, aussitôt après, une diminution considérable du débit urinaire horaire de l'ammoniac — de l'ordre de 37 p. 100 — alors que celui de N total peut ne subir aucune modification. Les faits s'observent avec la même intensité que le travail intervienne au cours d'un régime alimentaire riche en protéines ou strictement glucidique.

Les coefficients d'ammoniurie et d'aminoacidurie suivent une marche parallèle.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Bliss (S.). — *J. of biol. Chem.*, 1929, **81**, 137-158.
2. Dunlop (J. C.), Paton (D. N.), Stockman (R.) and Maccadam (I.). — *J. of Physiol.*, 1897, **22**, 68-91.
3. Lefèvre (J.). — Chaleur animale et bioénergétique. Masson, Paris, 1911.
4. Nash (T. P.) and Williams (E. F.). — *J. of biol. Chem.*, 1932, **94**, 783-808.
5. Parnas (J. K.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1936, **18**, 53-85.
6. Terroine (E. F.). — Le métabolisme de l'azote. *** Physiologie des substances protéiques. II. Dégradation, synthèse, métabolisme intermédiaire. Fasc. 2. *Les Presses Universitaires de France*, Paris.
7. Terroine (E. F.) et Firdman (J.). — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1937, **19**, 259-291.

TABLE DES MATIÈRES.

Pages

INTRODUCTION 5

PREMIÈRE PARTIE. — L'origine de l'ammoniac libéré dans les protéolyses enzymatiques 9

DEUXIÈME PARTIE. — La toxicité de l'ammoniac et la théorie cyanique de l'uréogenèse 19

TROISIÈME PARTIE. — Les liens de l'ammoniurie et de l'aminoacidurie 31

Chapitre I. — Les différences interspécifiques de l'ammoniurie 33

Chapitre II. — Ammoniurie et aminoacidémie dans la surcharge acide de l'organisme..... 43

Chapitre III. — L'ammoniurie comparée dans le catabolisme des acides aminés naturels et de leurs antipodes optiques 64

QUATRIÈME PARTIE. — La part de l'ammoniac dans la rérégulation de la neutralité 77

Chapitre I. — Rôle respectif de l'ammoniac et des bases fixes dans la lutte contre la surcharge acide de l'organisme 78

Chapitre II. — L'ammoniurie dans le travail musculaire 90

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Les Sulfamides : Constitution, Evolution chimique dans l'organisme.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 27 mars 1943.

Le Doyen de la Faculté
des Sciences de Strasbourg,
A. DANJON.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 31 mars 1943.

Le Recteur de l'Académie,
de Strasbourg,
A. TERRACHER.

M. Declume, imprimeur, Lons-le-Saunier (31.2160).